



**Escola Nacional  
de Saúde Pública**

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**Biomarcador de Monitorização de Alcoolismo Crónico – Défice  
da Transferrina Carbohidratada: revisão sistemática da  
literatura**

**Tese de Mestrado em Gestão da Saúde**

**Maria Filomena Mendes Gomes**

**Junho de 2019**



# Escola Nacional de Saúde Pública

UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

## **Biomarcador de Monitorização de Alcoolismo Crónico – Défice da Transferrina Carbohidratada: revisão sistemática da literatura**

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do  
grau de Mestre em Gestão da Saúde, realizada sob a orientação científica do  
Professor Doutor Julian Perelman

**Junho de 2019**

Dedicatória

Aos meus pais, por sempre me incentivarem a adquirir mais conhecimento.

## **Agradecimentos**

A conclusão deste trabalho é um momento de alegria, mas também um momento para agradecer a contribuição essencial de pessoas e entidades, que estiveram presentes ao longo deste percurso de aprendizagem.

Em primeiro lugar, quero dedicar uma palavra de apreço ao Professor Julian Perelman, pela sua orientação ao longo do processo metodológico, pela crítica incisiva e pragmática, pelos momentos de estudo, reflexão e experiência de aprendizagem que sempre me proporcionou, e também pela prontidão com que sempre me respondeu.

Ao Professor Doutor Paulo Boto, por ter acreditado neste projecto e pelo incentivo que me proporcionou desde o início, para o concretizar.

Ao Professor Doutor Pedro Aguiar, pela cordialidade com que sempre me recebeu e pelas suas recomendações no âmbito da abordagem estatística.

À Professora Doutora Isabel Andrade, pela sua disponibilidade e ajuda nas minhas dúvidas iniciais, revelando-se de extrema importância na pesquisa bibliográfica, nas sugestões e críticas construtivas.

A todos os professores da ENSP que contribuíram para a minha formação no âmbito deste mestrado, um agradecimento de gratidão pelos seus ensinamentos, pois sem o contributo deles, não teria sido possível concretizar este trabalho.

Ao Dr. Miguel Vasconcelos e à Dra. Ruth Gomes, por todo o carinho com que me receberam e me motivaram, para a realização deste estudo.

Um especial reconhecimento à Dra. Adelina Gomes, pelo seu constante incentivo em não desistir do CDT e à Dra. Manuela Hagenfeldt pelos seus ensinamentos na área do álcool. À Dra. Astrid Vicente, pelo seu apelo insistente em acabar este trabalho.

São também dignos de uma nota de apreço, os colegas de curso com os quais partilhei momentos de crítica construtiva.

Às minhas colegas profissionais Isabel Coutinho e Ruth Galvão por acreditarem no meu esforço e por me ouvirem em muitos momentos de estudo e reflexão.

Finalmente, mas não menos importante, quero agradecer aos meus pais e à minha família, que de diferentes formas me apoiaram e pelo tempo que não lhes dediquei.

A todos, muito obrigada.

## Resumo

Sendo o alcoolismo uma patologia que gera dependência fisiológica, surge como um grave problema de Saúde Pública actual, apesar de existirem variações geográficas a nível mundial.

A compreensão desta patologia, requer conhecimento em diferentes áreas, sendo o envolvimento do desequilíbrio bioquímico, fundamental para uma abordagem sistémica, envolvendo a análise e interpretação dos resultados biopatológicos, tanto para o clínico, como para o sistema de saúde.

Neste âmbito, torna-se necessário compreender a problemática de diagnóstico e monitorização do doente alcoólico actualmente em Portugal.

**O objectivo** deste estudo foi investigar se o déficite da transferrina carbohidratada, é um biomarcador efectivo para o diagnóstico e monitorização dos doentes alcoólicos crónicos.

Utilizou-se a **metodologia** de revisão sistemática da literatura, segundo os critérios adaptados do *PRISMA statement*, a partir de pesquisas realizadas nas bases de dados *Pubmed*, *Scopus* e *Web of Science*, publicados no período entre 2013 a 2018, escritos em Português e Inglês, e realizados em humanos.

De acordo com a metodologia eleita, foram definidos critérios de elegibilidade e de exclusão e após aplicação dos mesmos, foram identificados três artigos científicos com evidência estatística sobre o tema proposto e que constituíram a amostra deste estudo.

Foi realizada a avaliação da qualidade dos mesmos, através do sistema GRADE.

Tendo em consideração a análise dos **resultados** deste estudo, pode concluir-se que o déficite da transferrina carbohidratada pode ser utilizado como biomarcador específico de monitorização dos doentes alcoólicos crónicos, tendo sido já validado pelo CDCP em 2014, para utilização nos laboratórios de patologia clinica, podendo originar ganhos em saúde, tanto para o doente como para o sistema.

**Palavras-Chave:** CDT, alcoolismo crónico, biomarcadores de alcoolismo, etanol.

## **Abstract**

As alcoholism is a pathology that generates physiological dependence, it appears as a serious public health problem today, although there are geographical variations around the world.

The understanding of this pathology requires knowledge in different areas and the involvement of biochemical imbalance is fundamental for a systemic approach, involving the analysis and interpretation of biopathological results both to physician as well to the health system.

In this context, nowadays it is necessary to understand the diagnosis and the monitoring the problem of the alcoholic patients in Portugal.

**The aim** of this study was to investigate whether carbohydrate transferrin deficiency is an effective biomarker for the diagnosis and monitoring of chronic alcoholic patients.

The **methodology** of systematic review literature was conduct according to the criteria adapted from the PRISMA statement methodology, from PubMed, Scopus and Web of Science databases, published between 2013 and 2018, written in English and Portuguese, and in human beings.

According to the chosen methodology, the eligibility and exclusion criteria were defined and after its application, three scientific articles with statistical evidence on the proposed theme were identified and constituted the sample of this study.

It was performed quality assessment using the GRADE system.

Considering **results** analysis of this study, one can conclude that the carbohydrate transferrin deficient can be used as a specific biomarker for the monitoring of chronic alcoholics and it already validated by CDCP for the clinical pathology laboratories in 2014, from which may bring gains in health, both for the patient and for the system.

**Keywords:** CDT, chronic alcoholism, alcoholism biomarkers, ethanol.

## Índice

Agradecimentos .....	iv
Resumo .....	v
Abstract .....	vi
Índice de Figuras .....	ix
Índice de Tabelas .....	x
Abreviaturas .....	xi
Introdução.....	1
1. Enquadramento da Problemática.....	2
1.1 O contexto .....	2
1.2 Epidemiologia do Consumo Abusivo de Álcool em Portugal: Definição, Prevalência e Comparação com outros Países .....	6
1.3 Medidas Políticas sobre o Alcoolismo em Portugal.....	10
1.4 Consequências do Consumo Excessivo de Álcool.....	15
1.5 Importância dos Biomarcadores, no Contexto das Políticas de Saúde.....	18
1.6 Objectivo do Estudo e Contributo Esperado.....	23
2. Fundamentação Teórica .....	26
2.1 Contextualização .....	26
2.2 Biomarcadores Específicos do Alcoolismo.....	29
2.2.1 Etanol .....	29
2.2.2 Catalase (CAT) .....	30
2.2.3 Fosfoetidietil (PEth).....	30
2.2.4 Etilglucuronide, EtG/Etilsulfato, EtS .....	31
2.2.5 Ésteres de Ácidos Gordos (EAG).....	32
2.2.6 Trasferrina Carbohidratada-deficiente (CDT) .....	32
3. Metodologia .....	37
3.1 Opções Metodológicas .....	37

3.2 Protocolo de Pesquisa e Selecção de Publicações Científicas .....	38
3.3 Critérios de Exclusão .....	44
4. Resultados.....	54
4.1 Extracção de Dados da Amostra.....	54
4.1.1 Artigo de Bartolotti <i>et al.</i> (2015) Nº 37 desta RS .....	54
4.1.2 Artigo de Maenhout <i>et al.</i> (2014) Nº 41 desta RS.....	56
4.1.3 Artigo de Reccia <i>et al.</i> (2017) Nº 47 desta RS.....	60
4.2 Discussão dos Resultados.....	63
5. Conclusões, Limitações e Pistas Futuras.....	69
5.1 Conclusões.....	69
5.2 Limitações do estudo .....	70
5.3 Contributos e Pistas Futuras.....	71
Referências Bibliográficas .....	72
Anexos .....	84



## Índice de Figuras

Figura 1 - Distribuição mundial do consumo de álcool per capita, (> 15anos) / litros de álcool puro, em 2016 .....	4
Figura 2 - Isoformas da transferrina carboidratada .....	33
Figura 3 - Gráfico cromatográfico de uma amostra de soro, onde se mostra um resultado de CDT de 10,8%, (isoformas disialo, monosialo e asialo) .....	34
Figura 4 - Diagrama do Processo de Revisão Sistemática da Literatura.....	43

## Índice de Tabelas

Tabela 1 - Países que utilizam o CDT como biomarcador para diagnóstico e monitorização do alcoolismo crónico .....	19
Tabela 2 - Países que utilizam CDT como biomarcador .....	35
Tabela 3 -Tipo de Biomarcadores de Alcoolismo Crónico .....	36
Tabela 4 - Contagem dos artigos científicos identificados nas bases de dados consultadas: PubMed, Scopus e Web of Science .....	42
Tabela 5 - Identificação dos artigos da amostra do estudo .....	53
Tabela 6 – Resultado da amostra deste estudo .....	62

## Abreviaturas

ACSS – Administração Central dos Serviços de Saúde

ANSR – Autoridade Nacional de Segurança Rodoviária

ASSIST - *The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test*

APA – Associação de Psiquiatria Americana

AST – Aspartato amino transferase

ALT – Amino transferase de alanina

AUDIT – *Alcohol Use Disorders Identification Test*

CAT – Catalase

ADH – Alcool desidrogenase

CDCP - *Centers for Disease Control and Prevention*

CDT – *Deficit de Transferrina Carbohidratada*

CIDI – *Composite International Diagnostic Interview*

DALYs - *Disability-Adjusted Life Years*

DGS - Direcção Geral de Saúde

DNT – Doenças não Transmissíveis

DSM – *Diagnostic and Statistical Manual*

EAG – Ésteres de ácidos gordos

EDTAK3 – Etilenodiamida tetracético tripotássico

EMCZ - Electroforese de microcapilaridade de zona

ENSR - Estratégia Nacional de Segurança Rodoviária

EUA – Estados Unidos da América

EP – Electroforese das proteínas

FA – Fosfatase alcalina

FSE - Fundo Social Europeu

GABA – Ácido gama-aminobutírico

GDH - Grupos de Diagnósticos Homogêneos

GISAH - *Global Information System on Alcohol and Health*

GGT – Gama Glutamil transpeptidase

HPLC - *High performance liquid chromatography*

ICD – Índice de Códigos de Diagnóstico

IFCC - *International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*

IMC – Índice de Massa Corporal

INEM - Instituto Nacional de Emergência Médica

INMLCF – Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses

INS – Inquérito Nacional de Saúde

ISCTE-IUL - Instituto Universitário de Lisboa

MCV – Volume Globular médio

MEOS – Sistema mitocondrial de oxidação do etanol

NADPH – Nicotina adenina dinucleotídeo fosfato

NCCMH – National Collaborating Centre for Mental Health (UK)

NIAA – National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

NIHBD - National Institute of Health Biomarkers Definitions: Working Group

NIMH – National Institute Mental Health

OCDE – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

ODS - Objectivo de Desenvolvimento Sustentável

OMS - Organização Mundial de Saúde

ONU – Organização das Nações Unidas

PENSE – Plano Estratégico Nacional de Segurança Rodoviária

PNRCAD - Plano Nacional para a Redução dos Comportamentos Aditivos e Dependências

PNRPLA - Plano Nacional para a Redução dos Problemas Ligados ao Álcool

PNRCAD - Plano Nacional para a Redução dos Consumos Aditivos e Dependências

PNSM - Programa Nacional para a Saúde Mental

RARHA - *Reducing Alcohol Related Harm*

RNCCI - Rede Nacional de Cuidados Continuados Integrados

RS – Revisão Sistemática

SEAS – *Standardized European Alcohol Survey*

SICAD - Serviço de Intervenção a Comportamentos Aditivos e nas Dependências

SNS – Serviço Nacional de Saúde

USA – Estados Unidos da América

## Introdução

Apesar de ao longo dos últimos anos terem sido elaboradas diferentes estratégias de tratamento dos alcoólicos, na verdade reconhece-se que a investigação, quer nas ciências psicossociais, quer nas ciências médicas, ainda não respondeu a alguns dos problemas relacionados com esta patologia de adição, como salientam Dillie *et al.* (2005), sendo necessário realizar mais estudos, nomeadamente, sobre a análise do impacto social e económico desta doença.

Freeman *et al.* (2014) referem que o alcoolismo foi durante muitos anos considerado um tema do foro psicossociológico, desprezando-se a sua componente metabólica e genética.

Segundo Schuckit (1998) o alcoolismo é uma perturbação geneticamente influenciável, com uma taxa de hereditariedade similar à da diabetes ou da úlcera péptica e pode ser inserida numa anomalia com tendência hereditária, embora complementarizada socialmente, cuja dependência inclui o álcool dentro das drogas de adição (Muñiz-Hernandez *et al.*, 2014).

O alcoolismo sendo uma patologia que gera dependência fisiológica, com graves lesões celulares, nomeadamente a nível hepático e cerebral (Adés e Lejoyeux, 1997), surge actualmente como um grave problema de Saúde Pública.

Até 2018, para o diagnóstico desta patologia em Portugal, foram utilizados parâmetros bioquímicos inespecíficos. Por este motivo, há que avaliar a perspectiva de utilização de biomarcadores específicos, fiáveis e acessíveis, com o menor custo possível para o sistema de saúde.

Devido à necessidade de utilização de meios complementares que suportem um diagnóstico cada vez mais eficiente, tem-se conduzido pesquisas no âmbito do alcoolismo crónico para a utilização de biomarcadores específicos (Cabezas, Lucey e Bataller, 2016). No entanto, necessitam de análise e estudo, com uma abordagem científica e económica, para uma melhor adequação.

Neste trabalho procurou-se estudar um biomarcador específico e acessível para o diagnóstico e monitorização do acompanhamento e recuperação do doente com alcoolismo crónico e que possa ser utilizado pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS).

## 1. Enquadramento da Problemática

### 1.1 O contexto

De acordo com o relatório “*European Health Report 2018: More than Numbers, Evidence for all*” da Organização Mundial de Saúde (OMS) o consumo de álcool na Europa é o mais alto do mundo (WHO, 2018a). Este relatório é publicado de três em três anos e analisa as tendências significativas de Saúde Pública e os comportamentos que impulsionam a saúde e o bem-estar na Europa, com base na informação recolhida em 53 países e em cerca de 800 milhões de pessoas (WHO, 2018a).

Segundo os dados do *Global Information System on Alcohol and Health* (GISAH), o uso nocivo do álcool resulta em termos mundiais, na morte anual de 3,3 milhões de pessoas e refere que existem sessenta tipos diferentes de doenças em que o álcool tem um papel causal significativo. Acrescenta ainda, que esta situação detém um papel significativo em cerca de outras duzentas e trinta doenças, gerando o aumento das co-morbilidades e interferindo com a saúde das populações, além de causar danos sociais que se repercutem na economia dos sistemas de saúde dos países (OMS, 2018b).

Dados recentes da OMS referem que existe um maior número de mortes por consumo excessivo de álcool do que por tuberculose no mundo, (WHO, 2018b). Perante esta constatação e tendo em consideração que globalmente, 5,1% das doenças e lesões são atribuíveis ao consumo abusivo de álcool, medido em anos de vida ajustados por incapacidade (*Disability-Adjusted Life Years - DALYs*) (WHO, 2018b), torna-se evidente as consequências para a saúde, e naturalmente, os prejuízos sociais e económicos que esta realidade acarreta para a sociedade.

Efectivamente, o consumo de álcool excessivo é causa de morte e incapacidade precoce, sendo atribuída pela OMS ao consumo abusivo cerca de 13,5% do total de mortes a nível mundial, na faixa etária entre os 20 e 39 anos (WHO, 2018c).

Neste sentido, a mesma fonte afirma haver vasta literatura sobre a relação causal entre o uso nocivo do álcool e uma gama de transtornos mentais e comportamentais, bem como, de outras lesões em diferentes órgãos no corpo, envolvendo um grande número de patologias. Por conseguinte, existem inúmeras referências em termos de políticas de saúde na OMS e na Organização das Nações Unidas (ONU), sobre o consumo de álcool, e de acordo com os Objectivos de Desenvolvimento Sustentável da Agenda 2030, um dos propósitos é a Qualidade em Saúde, cuja meta 3.5, visa

“reforçar a prevenção e o tratamento do abuso de substâncias, incluindo o abuso de drogas e uso nocivo do álcool” através do *Centro Regional de Informação das Nações Unidas* (Nações Unidas, 2015). Esta agenda pretende criar um modelo global para acabar com a pobreza, promover a prosperidade e o bem-estar de todos, proteger o meio ambiente e combater as alterações climáticas, aspectos que estão relacionados com o consumo em geral, e refere em particular o consumo abusivo de álcool.

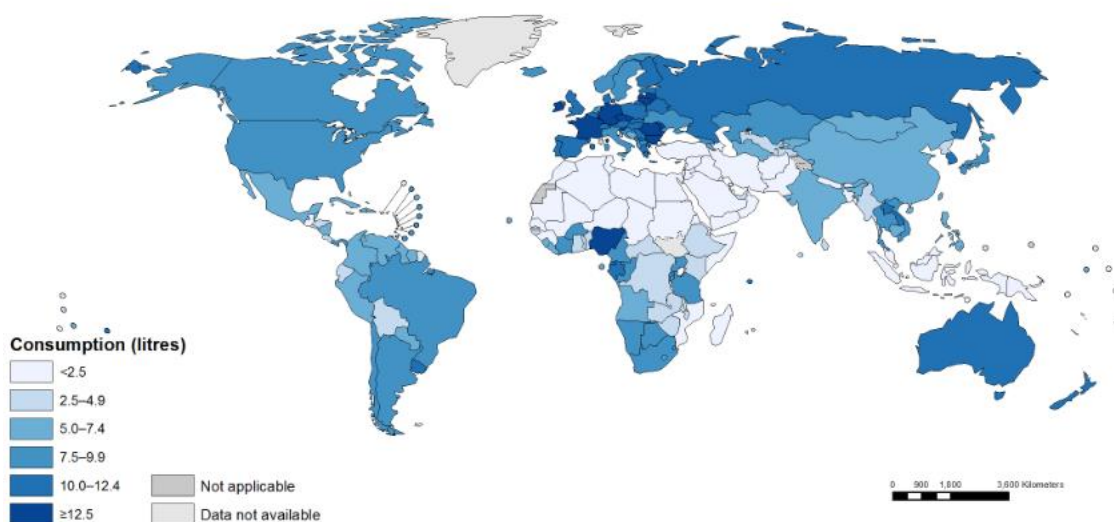
Assim, e na sequência do esforço desenvolvido para prevenção e controlo do uso nocivo de álcool, a OMS estabeleceu em 2013 para a Região Europeia nove metas e vinte cinco indicadores no âmbito da monitorização das Doenças não Transmissíveis (DNT), das quais se destaca a redução relativa do uso nocivo de álcool em 10% e a redução de pelo menos 25% no risco de mortalidade prematura por doenças, como o cancro, diabetes ou doenças respiratórias crónicas até 2025 (WHO, 2017).

Para viabilizar a concretização dos objectivos delineados, a OMS fornece apoio aos Estados-Membros para implementação da Estratégia Global. No caso do propósito de reduzir o uso nocivo do álcool, promove periodicamente o diálogo com os operadores económicos na produção e comércio de bebidas alcoólicas, com o objectivo de trocar informações e pontos de vista sobre o papel dos promotores, produtores, comerciantes e vendedores de bebidas alcoólicas, com foco na auto-regulação do mercado, nas práticas de venda e consumo, produção, rotulação e informação ao consumidor e dados sobre as vendas, de modo a que os estados membros possam accionar políticas de saúde adequadas à diminuição das doenças relacionadas com o uso abusivo do álcool e evitar co-morbididades na população (WHO, 2018d).

Para a OMS episódios de consumo abusivo de álcool correspondem à ingestão de “pelo menos uma vez por mês consumir-se 60g ou mais de álcool” (WHO, 2014, p.4), e salientou que a classe etária mais prevalente em média a nível mundial corresponde aos 15-19 anos de idade (11,7%), comparativamente com a população adulta em geral (7,5%), mas ressalva que existem variações regionais. No caso das mulheres existem evidências de que as mesmas podem ser mais vulneráveis a danos relacionados com o consumo de álcool. Esta vulnerabilidade a danos relacionados com o consumo de álcool é uma grande preocupação de saúde pública, sobretudo na gravidez e amamentação, tendo em consideração os danos acrescidos que o consumo pode gerar no crescimento e desenvolvimento das crianças (WHO, 2014). Para uma melhor compreensão da abrangência da problemática do consumo de álcool, a figura 1 apresenta a distribuição mundial *per capita* em 2016.



**Figura 1 – Distribuição mundial do consumo de álcool per capita, (> 15anos) / litros de álcool puro em 2016**



**Fonte:** *Global Information System on Alcohol and Health (GISAH): total alcohol per capita consumption (15 + years; in liters of pure alcohol) 2016.* Geneva: *Global Health Observatory (GHO) Data.*

*World Health Organization, 2018b.*

Sethia e Kumar (2018) com base nos dados disponibilizados pela OMS, salientam que os episódios de alcoolismo crónico são mais prevalentes na Europa, na Rússia e nos EUA, e que dada a elevada prevalência de danos causados pelo consumo abusivo na população jovem, retardar a apetência para o consumo de álcool e prevenir o uso excessivo por esta faixa etária, é actualmente uma das prioridades em Saúde Pública.

Segundo, Radu e Neuman (2015), a carga de doenças relacionadas com o consumo de álcool é mais elevada nos países desenvolvidos, onde pode representar até 9,2% dos anos de vida ajustados por incapacidade.

Rehm *et al.* (2013) referem que a mortalidade atribuível ao álcool e à carga da doença nos anos de vida ajustados por incapacidade concentram-se na carga atribuível ao consumo de álcool, incluindo-se estimativas de exposição e determinação das relações de risco. O uso destas estimativas são metodologias de estudo importantes para determinar a carga de doenças relacionadas com o álcool, como mortalidade, anos de vida perdidos devido à mortalidade prematura ou à incapacidade, e anos de vida ajustados por incapacidade (Rehm *et al.*, 2013).

A abordagem da comunidade internacional à problemática do consumo abusivo de álcool, é muito divergente, pelo que as estratégias e orientações europeias apontam para a necessidade de harmonização de metodologias, de reforço de sinergias, com recurso ao trabalho em rede e estímulo à cooperação intersectorial, bem como, a afectação de recursos de forma adequada e sustentável, de acordo com o Serviço de Intervenção a Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD, 2016).

De acordo com o SICAD estas estratégias deverão passar também, por uma melhoria na transmissão dos resultados de monitorização, investigação e avaliação a nível nacional e internacional, alinhando as políticas de saúde nos diferentes países de modo a minimizar custos, criando uma maior sustentabilidade económica e equilíbrio social (SICAD, 2013a).

Em relação aos Cuidados de Saúde Primários, a OMS aconselha os países a utilizarem a *Guideline do Teste ASSIST (The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test)*, para o diagnóstico e acompanhamento dos doentes com dependências de substâncias nocivas, onde se inclui o consumo abusivo de álcool. Como explica Henry-Edwards *et al.* (2013), o ASSIST é um questionário mais completo, que abrange todas as substâncias de adição, ajudando os indivíduos de forma confidencial através de links de auto-ajuda, para uma maior consciencialização, alertando-os para os danos causados no organismo, no sentido de incentivar a diminuição dos consumos de substâncias perigosas para a saúde.

Para maximizar a utilidade da Patologia Clínica, torna-se necessário estudar e desenvolver protocolos de padronização sobre estudos prospectivos centrados no doente, com eficácia clínica dos biomarcadores e o uso de *benchmarking* sobre testes analíticos existentes e novos, nas patologias que necessitam melhorar resultados para o utente/doente, com definição de medidas de efectividade, verificando sempre o índice/nível de qualidade das publicações científicas (Hallworth *et al.*, 2015).

O tema “Informação e Investigação” do Plano Nacional para a Redução dos Comportamentos Aditivos e Dependências 2013–2020 (PNRCAD 2013–2020) refere que é transversal e fundamental uma gestão integrada da informação e do conhecimento científico permitindo a utilização efectiva pelos órgãos de decisão intervenientes e pelos cidadãos, de modo a conferir sustentabilidade global às políticas de intervenção. Para o efeito é essencial a comunicação e divulgação dos dados de investigação (SICAD, 2013a).

Torna-se importante que a informação resultante da investigação em saúde reúna todas as áreas: Epidemiologia, Patologia Clínica e Gestão da Saúde, de modo que as políticas implementadas sejam fundamentadas pelo suporte científico e possam beneficiar o maior número de cidadãos, tornando possível uma economia sustentável a médio e longo prazo para o país, uma vez que os recursos são limitados face às necessidades cada vez mais exigentes perante a sociedade e o sistema.

A adopção de biomarcadores para suporte do diagnóstico e monitorização do consumo nocivo de álcool a nível da Europa, varia de país para país, consoante as políticas e os sistemas de saúde, verificando-se também hábitos sociais de ingestão de álcool influenciados pelos comportamentos culturais, diferentes entre o sul e o norte da Europa (Shield *et al.*, 2013).

Perante o exposto anteriormente, revelou-se necessário e extremamente pertinente a realização do presente estudo, como meio de criar evidência científica, sobre a utilização de um biomarcador de monitorização do alcoolismo mais específico, do que aqueles que até agora têm sido usados no sistema de saúde.

## **1.2 Epidemiologia do Consumo Abusivo de Álcool em Portugal: Definição, Prevalência e Comparação com outros Países**

A OMS propõe uma definição do consumo de álcool de risco, descrevendo-o, “nas mulheres como um consumo regular médio diário de 20g a 40g de álcool e, nos homens, como um consumo regular médio diário de 40g a 60g de álcool” (SICAD, 2013b, p.79). Embora seja um termo utilizado pela OMS, não figura na CID10 (SICAD, 2013b).

O álcool continua sendo uma das principais causas de doenças no mundo, como refere Shield *et al.* (2013) e foi incluído no Manual de Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais, da Associação Psiquiátrica Americana (APA), em 1952.

Como explica Babor *et al.* (2001) o nível de álcool no sangue é expresso em miligrama por decilitro (mg/dL) e a taxa de alcoolémia de um indivíduo depende do índice de massa corporal (IMC), do género, da quantidade ingerida, fora ou dentro das refeições, da fadiga do indivíduo, do estado nutricional, da metabolização e excreção, factores de stress social, e por último, e não menos importante, pela susceptibilidade hereditária.

O alcoolismo crónico é considerado como doença de adição, com características impulsivas-compulsivas em relação ao álcool e à semelhança de outras doenças crónicas, nomeadamente a diabetes e a doença cardiovascular, evolui por ciclos de recaídas e remissão. Neste sentido e como refere o documento do SICAD (2013b, p.76), uma adição é uma doença definida como:

“doença primária do cérebro, crónica que envolve os circuitos neuronais de recompensa, da motivação, da memória e outros circuitos relacionados. A disfunção nestes circuitos provoca manifestações biológicas, psicológicas, sociais e psíquicas, características, designadamente incapacidade de abstinência consistente, défice no controlo dos impulsos, *craving*, diminuição na qualidade do juízo crítico com diminuição no reconhecimento das consequências negativas do comportamento (problemas de saúde, pessoais, familiares, judiciais e outros) e resposta emocional disfuncional”

Face à pertinência desta problemática, a OMS definiu um método designado por “golden standard” para a detecção de alcoolismo. Assim, e em conjunto com o NIAA (*National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*), o NIH (*National Institutes of Health*) e o NIMH (*National Institute of Mental Health*), sob o programa “*Collaborative Project on Identification and Management of Alcohol-Related Problems*” nos Cuidados de Saúde Primários, desenvolveu a Entrevista de Diagnóstico Estruturada para Doenças Mentais ou *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI). Esta ferramenta tem sido utilizada como instrumento epidemiológico a nível internacional, sendo considerada de boa fiabilidade e validade, como referem Kessler *et al.* (2006), procurando recolher informação necessária para o preenchimento dos itens de critério de diagnóstico definidos, CID-10 e pela *Diagnostic Statistical Manual*, (DSM-IV). No entanto, o diagnóstico clínico tende a revelar maior sensibilidade que a entrevista estruturada do CIDI, resultando na identificação de maior número de indivíduos com consumo excessivo e pela utilização de biomarcadores laboratoriais, como suporte na decisão do diagnóstico (Niemelä, 2016).

Os biomarcadores são moléculas de um processo ou estado biológico, úteis em fornecer informações sobre o estado actual do doente e do risco futuro de doença (Pletcher e Pignone, 2011). Segundo estes autores, é importante destacar que quanto maior a especificidade e sensibilidade do biomarcador, maior fiabilidade no resultado para suporte do diagnóstico.

Nos transtornos relacionados com consumo abusivo do álcool, os biomarcadores devem ser usados, não só para confirmar a etiologia, mas também para ajudar as

interacções entre médicos e pacientes a levantar a questão do uso excessivo de álcool como uma causa de efeitos adversos à saúde, podendo melhorar os procedimentos de acompanhamento do doente e fornecendo informações de prognóstico úteis. Como salienta Niemelä (2016) desenvolvimentos recentes no tratamento destes doentes, têm enfatizado o papel dos biomarcadores como parte integrante da avaliação e acompanhamento dos doentes.

A ICD-10 define a dependência como um grupo de fenómenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que se desenvolvem após o uso repetido de substâncias e que tipicamente incluem um forte desejo de tomar a droga, dificuldades em controlar seu uso, persistindo na toma apesar das consequências danosas, maior prioridade dada ao uso da droga a outras actividades e obrigações, maior tolerância e, às vezes um estado de ausência física, (WHO, 2016), (Kessler *et al.*, 2006).

Em 2011 a OMS criou um plano de medidas para a região da Europa que foi assumido por 53 países em 2014, comprometendo-se a cumprir 8 metas até 2020 (Anexo 1). Variações nas taxas de prevalência dos países na Europa, podem ser atribuídas a diferenças no comportamento de beber, graus de consciencialização cultural, diferenças nos critérios de diagnósticos, avaliação técnica, diferentes métodos de vigilância, amostras variadas e demografia diferente nas populações dos países (WHO, 2018).

Em 2018 a OMS referiu que morreram três milhões de pessoas no mundo em 2016, por causa do uso inadequado de consumo de álcool, sendo o continente europeu o que está no topo de maiores consumidores, entre a idade dos 15 e 19 anos (WHO, 2018e)

No entanto em Portugal, geralmente o desafio mais significativo na obtenção de dados confiáveis sobre a prevalência e a dependência do alcoolismo, tem sido a construção de uma história clínica do abuso de consumo de álcool sobre o doente permitir o diagnóstico, dado que os médicos do SNS utilizam o questionário AUDIT e parâmetros bioquímicos não específicos do alcoolismo, para o diagnóstico desta patologia.

Em Portugal, a sinopse estatística de 2016 do SICAD reporta que entre 2009 e 2016, 33.899 internamentos hospitalares com diagnóstico principal e/ou secundário atribuíveis ao consumo de álcool, envolveram 25.616 indivíduos com síndrome de dependência do álcool (CID-9-MC:291, 303), podendo concluir-se que 8.283 registos, ou foram reincidências, ou co-morbilidades, ligadas ao consumo nocivo e/ou excessivo de álcool (SICAD, 2018). Durante o mesmo período, a supracitada sinopse estatística

refere que foram atribuídas 2.307 mortes por doença atribuídas ao álcool, com um número médio de anos potenciais de vida perdidos, igual a 13,1 anos (SICAD, 2016).

A mesma sinopse estatística refere que o Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses (INMLCF), registou 2.350 óbitos atribuídos a doenças relacionadas com o álcool, dos quais 30% destes foram atribuídas a doença alcoólica do fígado, com um número médio de anos potenciais perdidos de 13,5 anos (SICAD, 2016).

Segundo dados do Instituto Nacional de Emergência Médica (INEM) concedidos em 2015 ao SICAD, registaram-se em Portugal 2.307 óbitos por doenças atribuídas ao consumo excessivo de álcool, representando 2,12% do total de óbitos, sendo a maioria do sexo masculino (79%). Cumpre destacar que o INEM utiliza os critérios da CID-10 e da OMS.

No que se refere ao INMLCF, em 2016 dos 810 óbitos com informações sobre a causa de morte devida ao álcool, 33% foram atribuídos a acidentes (incluindo de viação), 33% a morte natural, 17% a suicídio, 6% a intoxicação alcoólica e mais de metade destes 810 óbitos apresentaram resultados só para o consumo abusivo de álcool (SICAD, 2017).

Segundo dados do supracitado relatório do SICAD, registaram-se em 2015 em Portugal 84 óbitos atribuídos a perturbações mentais e comportamentos devidos ao uso excessivo de álcool e 643 óbitos atribuídos a doença alcoólica do fígado, representando respectivamente 3,6% e 28% dos óbitos por doenças atribuídas ao álcool (SICAD, 2019a).

Em 2016, o mesmo relatório refere que estiveram em tratamentos 13.678 utentes com problemas relacionados com o uso de álcool, em ambulatório na rede do SNS. Dos que iniciaram tratamento em 2016, 686 indivíduos eram readmitidos e 3.759 novos utentes (SICAD, 2019a). Os dados anteriormente mencionados evidenciam a importância desta problemática relacionada com o consumo excessivo de álcool e dos custos que acarretam para o sistema de saúde.

No que se refere aos padrões de consumo abusivo e dependência de álcool, em 2016 cerca de 2,8% da população entre os 15-74 anos residente em Portugal tinha nos últimos 12 meses um consumo de álcool considerado de risco elevado/nocivo e 0,8% apresentavam sintomas de dependência através de avaliação pelo questionário AUDIT (SICAD, 2017).

É importante destacar que os valores médios nacionais escondem assimetrias regionais, as quais deverão ser consideradas para uma maior adequação das

intervenção destacando-se a região dos Açores com valores mais elevados a nível da prevalência de consumo de abuso, de excessivo ocasional (*binge*), embriaguez e de consumos de risco, quer na população geral dos 15-74 anos, quer no nível dos 15-34 anos (SICAD, 2017).

Apesar de Portugal consumir mais álcool *per capita* do que a média europeia, de acordo com os dados de 2015 do RARHA-SEAS (*Reducing Alcohol Related Harm – Standardized European Alcohol Survey*) o país apresentou as segundas taxas mais elevadas de prevalências de abstinentes de álcool ao longo da vida (16%) e nos últimos doze meses (28%), correspondendo a 12% de desistentes. Face aos dados apresentados é plausível afirmar que as políticas de saúde adoptadas por Portugal a partir de 2009, quer em termos de legislação, quer a nível do Ministério da Saúde, podem estar a surtir efeito.

No entanto e como salienta Freeman *et al.* (2014) devido à complexidade destes doentes e à sua desvalorização dos consumos, realidade a que acrescem as susceptibilidades genéticas individuais como refere Jarveleien *et al.* (2001), é fundamental estudar melhor esta situação, com vista à optimização e monitorização sob o ponto de vista metabólico, de modo a evitar que o processo de recuperação da abstinência pelo doente se torne mais lento e por vezes, até ineficaz, com custos mais elevados para o sistema de saúde.

### **1.3 Medidas Políticas sobre o Alcoolismo em Portugal**

Em Portugal de acordo com a Lei de Bases da Saúde n.º 48/1990 de 24 de agosto, a promoção da saúde, a prevenção e o tratamento da doença fazem parte das prioridades no planeamento das actividades do Estado.

Na moldura jurídica existente actualmente, o Sistema de Saúde é regulamentado fundamentalmente por dois diplomas – a Lei de Bases e o Estatuto do Serviço Nacional de Saúde (Decreto-Lei n.º 11/93). O Serviço Nacional de Saúde (SNS) é constituído por todas as entidades públicas, que desenvolvam actividades de promoção, prevenção e tratamento na área da saúde, bem como, por todas as entidades privadas e profissionais livres que acordem com o primeiro a prestação de todas ou algumas daquelas actividades, com o objectivo de proteger a saúde individual e colectiva (Lei n.º 48/90). Neste âmbito legislativo, surge o Sector Convencionado da Saúde, onde é celebrado um “contracto de adesão entre o Ministério da Saúde, através da Direcção-Geral da Saúde ou das Administrações

Regionais de Saúde e as pessoas privadas, singulares ou colectivas, que tenham por objecto a prestação de cuidados de saúde, em articulação com o Serviço Nacional de saúde, integrando-se na rede nacional de prestação de cuidados de saúde” (Decreto-Lei n.º 97/98).

Dentro desta rede de cuidados e prestação de serviços de saúde, existe o organismo estatal dependente directamente da Administração do Ministério da Saúde, denominado “SICAD”, o qual tem por missão promover a redução do consumo de substâncias psicoactivas, comportamentos aditivos e a diminuição das dependências, bem como, promover o acesso dos doentes aos cuidados e serviços de que necessitam, conforme o decreto-lei respectivo (Decreto-Lei n.º 17/2012). A implementação de uma rede de Referência/Articulação, visa entre outros propósitos, garantir ao cidadão portador de problemas ligados aos comportamentos Aditivos e Dependências, o acesso aos cuidados de saúde integrados, beneficiando de respostas atempadas e do seu alinhamento e enquadramento com Acções e Planos, que definam e contextualizem as políticas de intervenção do Ministério da Saúde. A constituição da rede de Referência/Articulação é elaborada tendo em consideração as carências específicas dos doentes, pelo que no presente caso são imprescindíveis para obtenção de resultados no sistema como se refere no texto da rede de referência do SICAD (2018):

- Plano Nacional de Saúde articulado com as directrizes da Organização Mundial de Saúde para a Europa (OMS-EURO, 2015-2030);
- Plano Nacional para a Redução dos Comportamentos Aditivos e Dependências 2013-2020 (PNRCAD 2013-2020);
- Plano Nacional para a Redução dos Problemas Ligados ao Álcool (PNRPLA);
- Programa Nacional para a Saúde Mental, (DGS – programas de saúde prioritários. (25)

De acordo com o SICAD (2013b) a constituição de uma Rede de Referência/Articulação no âmbito dos Comportamentos Aditivos e das Dependências visa por um lado a redefinição das relações de complementaridade e de apoio técnico, numa abordagem de criação de sinergias, e por outro, a oportunidade de potenciar o alargamento e integração da prestação de cuidados, em função das reais necessidades das populações neste contexto. Esta rede de Referência/Articulação tem como princípios: centralidade no cidadão, acessibilidade, gravidade/severidade



dos consumos e dos comportamentos, territorialidade, diferenciação e recursos disponíveis (SICAD, 2013a).

Actualmente, o Ministério da Saúde debate-se com dificuldades financeiras que se repercutem naturalmente em todo o sistema, gerando graves repercussões nas linhas de actuação na área dos comportamentos aditivos e dependências. Esta realidade gera constrangimentos financeiros que limitam o apoio social a estes grupos de risco, e a transversalidade com outras entidades locais e regionais, de modo a envolver as populações, de forma mais consciente e interveniente nos problemas de saúde, no sentido de aproveitar e otimizar recursos existentes.

Na sequência do plano de compromisso da OMS para a Europa, e tendo em consideração a realidade estatística existente e frequentemente evidenciada, e em sintonia com as recomendações das organizações internacionais, em particular da OMS, face ao consumo de álcool e comportamentos aditivos e de dependência, o governo Português publicou em 2015 nova legislação referente à política de controlo do seu consumo. A publicação do Decreto Lei 106/2015 de 16 junho, vem revogar legislação anterior e proibir a venda de bebidas alcoólicas a menores de 18 anos. No entanto e apesar dos esforços legislativos, face à própria contextualização do decreto urge estabelecer uma maior articulação entre o Ministério da Saúde e o da Administração Interna, no sentido de sustentar a legislação em vigor e possibilitar uma acção de fiscalização mais rigorosa, impossibilitando o acesso a bebidas alcoólicas pelos jovens e consequentemente a hábitos de consumo antes da maioridade (Decreto-Lei nº 106/2015).

O facto de o consumo de bebidas alcoólicas ter carácter social, contribui para que o mesmo seja aceite e considerado normal, no entanto, na realidade os seus padrões de consumo são claramente exagerados em muitas sociedades, o que advém da generalização e massificação da sua produção a nível mundial, a qual envolve grandes interesses económicos. Neste contexto, cumpre salientar que “um condutor sob a influência do álcool tem entre 7 a 10 vezes mais probabilidade de estar envolvido num acidente fatal, do que um condutor sóbrio” como refere o documento do Plano Nacional para a Redução dos Comportamentos Aditivos e Dependências 2013-2020 (PNRCAD 2013 -2020) (SICAD, 2013a).

Efectivamente, os acidentes de viação são um grave problema de saúde pública e implicam elevados custos sociais, patrimoniais e morais, sendo reconhecidos pela OMS como uma das principais causas de morte (9.<sup>a</sup> em 2004 e 5.<sup>a</sup> nas projecções para 2030) (ANSR e ISCTE-IUL, 2012 cit. por SICAD, 2013b, p.12). Esta realidade tem

sido alvo de especial atenção por parte da Estratégia Nacional de Segurança Rodoviária iniciada em 1990. Neste percurso, foram desenvolvidos três modelos de programa: o Plano Integrado de Segurança Rodoviária (PISER) de 1998 a 2000, o Plano Nacional de Prevenção Rodoviária (PNPR), de 2003 a 2010, e a Estratégia Nacional de Segurança Rodoviária (ENSR), prevista para os anos de 2008 a 2015, objecto de uma revisão intercalar em 2013-2015, e cuja implementação se prolongou pelo ano de 2016 (Portugal. Ministério da Administração Interna, 2003; Resolução do Conselho de Ministros n.º 85/2017).

Apesar da evolução da sinistralidade em Portugal, de um modo geral ter sido positiva, o consumo de álcool continua a ser um grande factor de risco e por conseguinte, foi elaborado pela Autoridade Nacional de Segurança Rodoviária (ANSR), com a colaboração científica do Instituto Universitário de Lisboa (ISCTE), o Plano Estratégico Nacional de Segurança Rodoviária - PENSE 2020 (Resolução do Conselho de Ministros n.º 85/2017).

O Plano Estratégico Nacional de Segurança Rodoviária - PENSE 2020, é uma trajectória ambiciosa já que ultrapassa a meta da União Europeia para 2020 e pretende reduzir os valores até agora existentes sobre a correlação entre condutores mortos, com taxas de alcoolemia ilegais. De acordo com o INMLCF em Portugal cerca de 27% dos condutores mortos apresentavam taxas de alcoolemia ilegais (Portugal. MAI, 2003).

É importante destacar que o SNS Português, através de rede de referenciação de doentes, para além da utilização do ICD-10 (*International Classification of Diseases and Diagnostic*, 10ª revisão da OMS) e da DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª edição), disponibiliza o diagnóstico do alcoolismo, através do questionário (AUDIT) “*Alcohol Use Disorders Identification Test*” (Babor *et al.*, 2001).

O AUDIT foi desenvolvido pela OMS, adaptado e validado para a versão portuguesa em 2002, (SICAD, 2019b) e a sua utilização tem-se revelado importante para o *screening* e referenciação dos indivíduos com transtornos associados a hábitos de consumo de risco e abuso. Pode ser realizado como questionário de autopreenchimento, ou em formato de entrevista. É constituído por dez perguntas simples, com quatro níveis: “consumo de baixo risco, consumo de risco, consumo nocivo e provável dependência”, sendo de fácil interpretação.

Os indivíduos classificados pelo questionário AUDIT com “consumos de baixo risco”, recebem informação dos perigos que poderão advir com os referidos consumos. Os

que forem classificados com “consumo de risco” recebem orientação. Os que forem classificados com “consumo nocivo”, recebem orientação e breve monitorização e os que obtiverem como resultado “provável dependência”, são reencaminhados para cuidados de saúde especializados (SICAD, 2019b).

Cumpra ainda salientar que os consumidores referenciados como “*binge drinking*”, (consumo de grandes quantidades de bebidas alcoólicas, cinco ou mais, num período curto de tempo, em ocorrência irregular no dia-a-dia dos jovens) e os indivíduos classificados com risco “moderado”, além de serem informados dos perigos adjacentes a este comportamento de risco, são monitorizados pelo respectivo Médico de Medicina Geral e Familiar, ou em centros privados especializados.

Indivíduos classificados pelo AUDIT com nível de “alto risco” (Anexo 2), indicando dependência ao álcool, são referenciados para centros regionais de internamento da Rede Integrada do SICAD e acompanhados por equipas especializadas durante um mês, que utilizam também o sistema de avaliação da doença da “*Composite International Diagnostic Interview*” (CIDI – critérios da DSM).

Sempre que se considerar necessários, os doentes são acompanhados em regime ambulatorio, de preferência pelas mesmas equipas, até ao período de um a dois anos, consoante o grau de recuperação da dependência e da integração familiar e social, (SICAD, 2016).

Para um maior e melhor acompanhamento, o Ministério da Saúde através da rede integrada do SICAD, adoptou em 2015 a utilização conjunta do Sistema Europeu de Análise de Consumos do Álcool, “*Reducing Alcohol Related Harm – Standardized European Alcohol Survey*” (RARHA-SEAS), reforçando a uniformização do diagnóstico de forma concertada entre cinquenta e três entidades europeias envolvidas na persecução dos objectivos para a diminuição do alcoolismo na Europa, referente ao “Projecto Europeu Saúde 2020” (Anexo 3).

A aplicação de uma árvore de decisão como refere Kappor *et al*, (2009) no seu estudo retrospectivo de análise de dados, no qual avalia o custo-benefício da utilização do biomarcador CDT, em paralelo com o questionário AUDIT e/ou ASSIT, propondo quatro estratégias para o screening/acesso/intervenção, para doentes alcoólicos nos cuidados de saúde primários, demonstrando diminuir os custos com estes doentes, sendo a melhor estratégia a adoptar pelos sistemas.

Como refere Richardson (1994), o sucesso numa organização envolve a influência do que o domínio organizacional é e faz, sendo que a tarefa estratégica básica dessa

organização é criar e/ou adaptar com sucesso as suas necessidades a ambientes externos ao longo do tempo e é determinado pela natureza de uma configuração estratégica que consiste em aspectos da organização, mas também pelos aspectos das necessidades do ambiente envolvente e da satisfação dos utentes/clientes, com o menor custo possível e com o máximo de qualidade dos serviços prestados.

A despesa em saúde nos países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) aumenta de ano para ano e só poderá manter-se se houver políticas de actuação transversais envolvendo diferentes entidades, tendo acesso a informação específica de cada área (científica, económica e de gestão), com carácter de sustentabilidade, gerando “valor” e criando “ganhos” para a economia dos sistemas, como indicam Pedler, Boydell e Burgoyne (1998). Estes autores defendem uma abordagem sistémica das organizações, no sentido de uma maior satisfação das necessidades dos utentes/clientes, mas também de eficiência e sustentabilidade das mesmas, realidades que ainda hoje se mantêm actuais.

Ao longo do tempo a necessidade de uma linha de orientação estratégica na área da saúde, tem contribuído para novas configurações organizacionais que cruzem critérios de racionalidade económica, com critérios de satisfação dos utentes/clientes, tendo como foco minimizar custos, mas também, maximizar a qualidade dos serviços prestados (Porter e Lee, 2013). Neste contexto, e em sintonia com esta visão, a utilização de biomarcadores directos de alcoolismo, pode representar um contributo determinante, tendo em consideração que até à data em Portugal, se tenha apenas aplicado parâmetros não específicos para esta patologia.

#### **1.4 Consequências do Consumo Excessivo de Álcool**

Os danos causados pelo consumo excessivo de álcool, podem ser a nível da saúde individual, familiar e social, com repercussões de custos directos e indirectos para o indivíduo, mas também para os familiares e para o sistema.

Contrariamente ao que se afirmava, o álcool não é um estimulante do sistema nervoso central, mas sim um depressor. Atravessa a barreira hemato-cefálica tornando-a inibidora dos estímulos nervosos e originando avidez nos receptores das células cerebrais, provocando estados de dependência fisiológica e afectando os neurotransmissores do sistema nervoso periférico, originando sintomas de dependência e privação como outras drogas de adição (Adés e Lejoyeux, 1997).

Segundo a *Guideline* nº 115, do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido, os principais sistemas de neurotransmissores cerebrais afectados pelo consumo abusivo de álcool são o ácido gama-aminobutírico (GABA), o glutamato, a dopamina e opiáceos, originando efeitos sedativos similares às benzodiazepinas. Sabendo-se que o glutamato é o maior neurotransmissor responsável pela estimulação cerebral e que o álcool afecta o glutamato através da acção inibidora dos receptores das células cerebrais, originando amnésia, ausência de consciência e sedação, segundo o *Nacional Collaborating Centre for Mental Health* do UK (NCCMH, 2011).

De acordo com a OMS, o álcool está implicado como um factor de risco em mais de 60 distúrbios de saúde, incluindo pressão alta, derrame cerebral, doença coronária, cirrose hepática e vários tipos de cancro, como do fígado, intestino, duodeno e pâncreas. A extensão em que esses distúrbios são atribuíveis ao álcool varia com a idade e sexo. Os riscos pelo uso excessivo de álcool, também estão relacionados com o índice de massa corporal (IMC), com o estado nutricional, com o uso concomitante de certos medicamentos, estado de saúde mental, factores contextuais e privação social (NCCMH, 2011).

Os distúrbios relacionados com o consumo excessivo de álcool abrangem diferentes áreas: distúrbios mentais, problemas sociais, criminalidade, custos elevados a nível dos cuidados em saúde, originando forte impacto económico nos países.

Pacientes com problemas de alcoolismo frequentemente apresentam co-morbilidades, como cardiomiopatia, perda de massa óssea, neuropatias, disfunção pancreática, alterações da mucosa intestinal, fibrose e cirrose hepática e aumento da glândula parótida.

Nas doenças de adicção, as membranas das células cerebrais possuem receptores que após consumo excessivo de forma frequente, adaptam-se bioquimicamente, modificando os seus terminais tornando-os mais ávidos para determinadas substâncias onde se inclui o álcool (NCCMH, 2011), por este motivo o consumo abusivo de álcool é considerado uma doença de adicção, pela norma ICD-10.

A farmacocinética do uso excessivo do álcool após ingestão, determina o curso temporal da concentração de etanol no sangue e o grau de exposição dos órgãos aos seus efeitos adversos. A interacção entre a cinética de absorção, distribuição e eliminação é importante na determinação das respostas farmacodinâmicas ao álcool e

serve para uma melhor compreensão dos efeitos nefastos no organismo (Neuman *et al.*, 2012).

Por outro lado, os factores genéticos também influenciam a resistência do organismo ao álcool, segundo Sun, Tsuritani e Yamad (2002), alertando para a importância de referenciar as famílias em risco para esta patologia no SNS.

É importante ainda realçar que os acidentes de viação em Portugal, tem uma percentagem elevada nos jovens e maioritariamente tem uma relação directa com o consumo de álcool (DGS, 2018). Existem mais mortes por dia, causadas por álcool do que por outras substâncias psicoactivas. Pode mesmo afirmar-se que o consumo de álcool é a primeira causa de morte entre os jovens, em Portugal (SICAD, 2017).

No contexto biopatológico e durante a alcoolémia severa, as células de kupfer, funcionam como sensores que se activam na presença do etanol e de vírus, produzindo mediadores de inflamação, nomeadamente citocinas pró-inflamatórias e pró-fibrinogénicas. Estas são espécies reactivas oxidantes que induzem modificações funcionais nas células endoteliais sinusoidais, associadas à redução de penetração, resultando num aumento dos níveis de ácido hialurónico. As células estreladas acabam por produzir e depositar proteínas extracelulares como o colagénio, conduzindo à fibrose e posterior cirrose, alterando o equilíbrio proteínas/proteinase e promovendo a destruição acentuada do tecido conjuntivo do fígado. Este órgão é responsável por 90-98% da metabolização do etanol, sendo o restante libertado pelo pulmão, suor e urina, durante os primeiros 30 minutos após a sua ingestão (Niemelä, 2007).

Isto significa que a metabolização do álcool no organismo tem pelo menos 2 períodos de janela, para colheita de amostras biológicas: um até aos 30m minutos após a sua ingestão, quando se pretende dosear o etanol directamente no ar expirado, no suor, ou no sangue, e outro para os compostos resultantes da sua metabolização, sendo que alguns circulam no sangue durante horas, outros durante 2-3 dias e outros durante 7-8 semanas, chegando alguns a depositarem-se na matriz dos ossos, do cabelo e das unhas, provocando alterações destes tecidos (Nanau e Neuman, 2015).

Contudo existem compostos que permanecem em circulação no sangue durante algumas semanas, como o défice da transferrina carbohidratada (CDT), o fosfatidiletanol (PEth), específicos do alcoolismo, ou outros, que se podem manifestar em alterações metabólicas secundárias e concomitantemente também noutras patologias, como o volume globular médio dos eritrócitos (MCV), a gama glutamil

transferase (GGT), as transaminases (ALT, AST) e a fosfatase alcalina (FA), não sendo estes específicos do alcoolismo.

Tendo em consideração as explicações anteriores, o consumo excessivo de álcool após meia hora de ingestão, provoca graves alterações nos terminais das membranas das células hemato-cefálicas e podendo também originar patologias diversas noutros órgãos, com lesões graves nos tecidos, podendo manifestarem-se mais de sessenta co-morbilidades associadas, o que revela a importância deste tema no âmbito da saúde pública e dos custos envolvidos no tratamento do alcoolismo crónico.

No que diz respeito a outros custos indirectos, há que considerar também os que envolvem os familiares, adaptação a situações de stress emocional, custos com a invalidez e com a criação de estruturas de inserção social e ainda não menos importante, com a criminalidade. Obviamente que quer os comportamentos, quer as suas repercussões cruzam as funções do estado e sobrecarregam a sua estrutura de custos, (SICAD, 2017) e (NCCMH, 2011).

### **1.5 Importância dos Biomarcadores, no Contexto das Políticas de Saúde**

É de realçar que tanto o questionário AUDIT como o ASSIST não reportam a realidade bioquímica do organismo, a adaptação metabólica do organismo, e/ou a adaptação dos receptores membranares cerebrais ao consumo abusivo de álcool, assim como a sua susceptibilidade hereditária.

Em 2017 entrou em vigor o sistema de codificação clínica ICD-10-CM/PCS, substituindo a ICD 9 CM, que representou uma melhoria significativa na caracterização da morbilidade hospitalar, na medida em que a nova codificação tem uma terminologia mais compatível com a prática clínica actual e permite uma maior especificidade e precisão dos registos. A informação codificada é agrupada em Grupos de Diagnósticos Homogéneos (GDH), sendo posteriormente remetida para a Base de Dados Nacional de Morbilidade Hospitalar (BDMH), alojada na Administração Central do Serviço de Saúde (ACSS). Esta BDMH tem sido distribuída trimestralmente a todas às Administrações Regionais de Saúde (ARS), permitindo conhecer a morbilidade hospitalar da população do País (ACSS, 2018).

Neste sentido e uma vez bem identificados os casos de morbilidade relacionados com o alcoolismo com base nas actuais medidas, é plausível afirmar que a taxa de sucesso do método de monitorização utilizado pelo SNS, pode ter ainda mais relevância, se os mesmos forem acompanhados com a realização de estudos, que permitam recolher

informação pertinente, possibilitando sugerir outra estratégia de acompanhamento dos doentes alcoólicos com biomarcadores específicos, de acesso fácil para o clínico e doente, e com custos menores para o sistema.

À semelhança da monitorização da diabetes, seria importante utilizar um biomarcador específico para monitorização dos consumos de álcool, que permitisse reportar o metabolismo do consumo real retrospectivamente, resultando numa maior eficácia na recuperação do doente, dado que permitirá um maior acesso e veracidade da informação clínica, a qual irá suportar decisões de tratamento mais adequadas e por conseguinte, um melhor acompanhamento do doente e uma recuperação mais rápida.

Segundo o autor Dillie *et al.* (2005) a utilização de biomarcadores específicos no diagnóstico do alcoolismo crónico, torna o processo de *screening* e acompanhamento do doente mais eficiente, menos moroso e com um custo-efectividade mais baixo, podendo ainda aumentar os anos de vida perdidos com qualidade (*QALYs - Quality adjusted life year*), criando ganhos para o sistema.

Sendo o CDT um biomarcador específico para a monitorização do alcoolismo crónico, revela interesse estudar a sua utilização no sistema, quer sob o ponto de vista da sua efectividade, quer sob o ponto de vista económico, uma vez que alguns países europeus e outros exteriores à Europa já realizam estudos e alguns destes, já o utilizam, (Tabela 1).

**Tabela 1 - Países que utilizam o CDT como biomarcador para diagnóstico e monitorização do alcoolismo crónico**

País	Nº de Publicações	1º Autor	Ano
Alemanha	Nº 9 e 32	Wurst F. M.	2015
		Maenhout T. M.	2013
Áustria	Nº 6	Weinmann W.	2016
Bélgica	Nº 2, 5, 14, 18 e 41	De Bruyne S.	2017
		Crunelle C. L.	2015 e 2016
		Tamigniau A.	2014
		Maenhout T. M.	2014
Espanha	Nº 42	Perez-Carceles M.D.	2014
Finlândia	Nº 7 e 36	Niemelä O.	2015 e 2016
França	Nº 30	Marsot A.	2014
Itália	Nº 3, 15, 27, 37 e 47	Bertaso A.	2016
		Bianchi V.	2015
		Vicenti M.	2013



País	Nº de Publicações	1º Autor	Ano
		Bortolotti F.	2015
		Reccia L.	2017
Noruega	Nº 64	Aakeroy R.	2016
		Walther L.	2015
Suécia	Nº 8, 28, 33 e 45	Rainio J.	2013
		Popovic V.	2013
		Helander A.	2016
Suíça	Nº 19	Kohler I.	2014
Austrália	Nº 17	Fagan K. J.	2014
Canadá	Nº 12	Nanau R. M.	2015
		Stewart S. H.	2017
USA	Nº 1, 13, 20 e 31	Gough G.	2015
		Bertolet N.	2014
		Kalapatau R. K.	2013
México	Nº 65	Garcia-Jiménez S.	2016
Rússia	Nº 43	McDonald H	2013

**Fonte:** Elaboração própria

A utilização do CDT na Patologia Clínica Médica foi aprovada em 2014 (Weykamp *et al.*, 2014, Hallworth *et al.*, 2015).

Contudo em Portugal, tem havido resistência à sua adopção, ou por falta de análise e interpretação do CDT, ou por não terem sido ainda realizados estudos de avaliação do impacto económico sobre os indivíduos reincidentes no internamento, após o tratamento de recuperação pelos métodos de monitorização disponíveis actualmente no SNS, adicionando ainda as co-morbilidades relacionadas com esta patologia.

O CDT consta na tabela do SNS como parâmetro inserido no grupo das análises clínicas, mas para poder ser utilizado pelos doentes é necessário que os clínicos o solicitem. Segundo a lei de bases do MS, também é necessário que a Administração Central dos Serviços de Saúde (ACSS) subcontrate este parâmetro com o SNS.

Os Serviços Partilhados do MS criam as listas de parâmetros que os médicos de cada unidade de saúde podem solicitar aos seus doentes, num contracto programa elaborado entre estas entidades de saúde e a ACSS.

Recentemente o CDT já foi introduzido na tabela da ACSS com o preço de 16,10 euros (Portaria n.º 254/2018), mas ainda não consta na lista dos parâmetros analíticos

requisitados pelos médicos de Medicina Geral e Familiar, assim como não consta na lista de análises que os Médicos do SICAD podem requisitar aos doentes.

Isto significava que não sendo uma análise subcontratada pela ACSS, só poderia ser requisitada particularmente, o que imputava os custos directos do pedido do CDT aos doentes, dificultando a sua utilização e benefício para estes, assim como a obtenção de “ganhos” para o sistema.

Se um parâmetro analítico permitir uma monitorização duma patologia em cerca de 80%, com ganhos para o sistema de saúde, então torna-se relevante a sua utilização para monitorizar a referida patologia.

É de realçar que actualmente existem parâmetros laboratoriais inovadores para o diagnóstico e monitorização de algumas patologias e por serem menos dispendiosos que outros meios complementares de diagnóstico e menos evasivos, poderiam melhorar a qualidade de vida dos doentes e diminuir os custos para o sistema.

Ishuka *et al.* (1999) salientam que a  $\alpha$ -L-Fucosidase é uma enzima de fácil acesso (sangue), que detecta o cancro hepático numa fase muito precoce, revelando valores elevados quando no TAC ainda não aparecem os nódulos de 2 mm, (valor mínimo detectável para esta tecnologia de diagnóstico).

Cumprе destacar que de acordo com a Portaria n.º 254/2018 de 7 de setembro, a  $\alpha$ -L-Fucosidase plasmática surge com o valor de 16,4 euros, enquanto uma tomografia axial computadorizada (TAC) ao fígado ou abdómen superior, custa 84,5 euros e uma ressonância custa 127,9 euros.

Os valores apresentados evidenciam o quanto a medicina preventiva em Saúde, poderia economizar ao estado, se os meios complementares de diagnóstico forem actualizados periodicamente, consoante os parâmetros de quantificação no sangue vão sendo disponibilizadas através da investigação da patologia clínica e validados pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDCP) nos USA.

Em Portugal os parâmetros analíticos disponíveis para acompanhamento/elaboração do diagnóstico dos doentes alcoólicos nos Centros de Saúde e nos Centros Especializados, são a aspartato amino transferase (AST/GOT), a alanina amino transferase (ALT/GPT), a gama glutamil transferase (GGT), a fosfatase alcalina (FA), ferro e transferrina, a electroforese das proteínas (EP) e o volume globular médio dos eritrócitos (VGM). Contudo estes parâmetros bioquímicos e hematológicos podem estar alterados não só no alcoolismo, como em diversas e inúmeras patologias, desde a cirrose não alcoólica, doenças hematológicas, intoxicações por químicos, alterações

no metabolismo do ferro e na síntese proteica, infecções virológicas e por isso, não são específicos das alterações provocadas pelo alcoolismo crónico (Niemelä e Alatalo, 2010).

Deste modo, é importante estudar se os biomarcadores de monitorização destes doentes actualmente em Portugal, tem a especificidade adequada e se estão a suportar devidamente as decisões de diagnóstico da patologia clínica, à luz dos conhecimentos científicos actuais, comparando com outros países europeus, sob o ponto de vista da análise dos meios complementares de diagnóstico disponíveis, independentemente das boas práticas de acompanhamento farmacológico, psiquiátrico e social.

Neste âmbito Wurst *et al.* (2015) destacam que é relevante estudar a utilização de biomarcadores mais específicos, como o (CDT), o acetaldeído, o fosfatidiletanol (PEth), o etil glucuronide/etil sulfato (EtG/EtS), os ésteres de ácidos gordos (EAG) e os aductos de acetaldeído, para a monitorização do tratamento destes doentes, avaliando de forma real a reacção metabólica do organismo face aos referidos consumos, podendo o clínico adequar o tratamento de forma mais eficaz, com intervenção psicoterapêutica e farmacológica concomitante, obtendo a reabilitação do doente de forma mais eficiente.

À semelhança de outros países, também em Portugal os meios complementares de diagnóstico representam uma parcela significativa dos gastos em saúde, englobando as Análises Clínicas, Anatomia Patológica, Cardiologia, Medicina Nuclear, Electroencefalografia, Endoscopia Gastroenterológica, Medicina Física e de Reabilitação, Otorrinolaringologia, Pneumologia e Imuno-alergologia, Urologia, Diálise e Radiologia.

As análises clínicas são normalmente os meios complementares de diagnóstico mais requisitadas pelos médicos (62%) para a elaboração e fundamentação do diagnóstico, não só por fornecerem resultados mais rápidos, mas também por estarem mais standardizados e investigados/controlados, quer a nível mundial, quer reconhecidos pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDCP) com sede nos USA, tendo ainda a vantagem de não serem muito evasivos para o doente.

Efectivamente, como salienta Hallworth *et al.* (2015) a medicina laboratorial é parte integrante de muitas decisões clínicas sobre prevenção, diagnóstico, tratamento e controle da doença.

Em Portugal, a implementação de melhorias de processo e padrões de qualidade nos últimos 25 anos teve um grande impacto na melhoria dos processos pré-analíticos, analíticos e pós-analíticos no laboratório clínico e aumentou a confiabilidade e confiança nos dados laboratoriais de apoio ao acompanhamento e atendimento do doente. A ênfase na gestão da qualidade e adopção de regras da Organização Internacional para a Gestão da Qualidade nos laboratórios, "*International Organisation for Standardization*", (ISO 15.189 e ISO 17.021), tem contribuído muito para o sucesso e diminuição dos erros nos laboratórios de Patologia Clínica, como refere Khosrow (2017).

Assim, pretende-se com este estudo, demonstrar a importância de conhecimento científico na área da patologia clínica, viabilizando a aplicação deste biomarcador de alcoolismo (CDT) à realidade do SNS, utilizando a metodologia da revisão sistemática da literatura científica, adaptada do *PRISMA Statement*, (Shamssear *et al.*, 2015), de forma a esclarecer se a sua introdução para acompanhamento dos doentes alcoólicos, poderia permitir uma monitorização mais adequada destes e otimizar melhor o seu acompanhamento face às terapêuticas e em relação ao metabolismo de cada doente, melhorando as condições de tratamento e recuperação e evitando reincidências e reinternamentos, com custos menores para o sistema.

Por outro lado, este trabalho poderá ajudar a interpretar uma abordagem dos biomarcadores de alcoolismo existentes actualmente, no âmbito de uma sustentabilidade económica e viabilidade para o SNS em Portugal, analisando quais as vantagens e desvantagens sob o ponto de vista da Patologia Clínica, em benefício de um diagnóstico mais específico e preciso, com aumento dos anos de vida com qualidade para o doente (QAL Ys) e menores custos para o sistema de saúde.

## **1.6 Objectivo do Estudo e Contributo Esperado**

Como Fagan *et al.* (2014) a compreensão progressiva do desenvolvimento desta patologia, requer conhecimentos de diferentes áreas, sendo o envolvimento do desequilíbrio bioquímico fundamental para uma abordagem terapêutica tecidular eficaz.

Num indivíduo normal a metabolização do álcool em acetaldeído, faz-se por três vias: a via intracitoplasmática, a álcool desidrogenase (ADH), a via do sistema microssomal (MEOS) e a via de recurso da catalase (Mira e Manso, 1993).

Este autor refere que num doente alcoólico crónico, a actividade da ADH, pode já encontrar-se congestionada ou mesmo ser insuficiente, sendo a metabolização do etanol efectuada por outras duas vias de recurso: a do sistema microssomal de oxidação do etanol (MEOS), em que o cofactor é a nicotina adenina fosfatodinucleotídeo hidrogenase (NADPH), que se regenera para dar nicotina adenina dinucleotídeo fosfato (NADP) e transforma o etanol em acetaldeído, e a via de recurso da catalase (CAT), em que o cofactor é o peróxido de hidrogénio, regenerando-se para dar água e acetaldeído.

Segundo Mira e Manso (1993) todas estas vias têm importância variável, sendo que a desidrogenase do álcool é responsável pela metabolização oxidativa de 70 a 80% do etanol. A principal vantagem do sistema MEOS é ser adaptativo, contudo é pouco activo a baixas concentrações de etanol. No entanto, a enzima CAT é a via de recurso metabólico para altas concentrações de etanol no organismo, sendo favorecida pela ingestão de gorduras.

Como o ambiente do sistema nervoso central é lipossolúvel e o etanol atravessa a barreira hematocefálica, é de prever que a catalase seja uma das principais enzimas metabolizadoras do etanol naquele sistema, revelando importância no estudo do alcoolismo crónico e na alteração dos comportamentos dos indivíduos com esta patologia, pelas lesões causadas no tecido neurológico e problemas a nível da saúde mental.

Contudo, a escolha de um biomarcador para o diagnóstico e monitorização de uma patologia, deve ter em conta vários factores importantes como: o acesso fácil à amostra biológica, estabilidade e conservação da mesma após a colheita, moderadamente fácil a sua quantificação, especificidade, elevada sensibilidade na detecção, standartização/validação técnica pelo CDCP, harmonização inter-laboratorial (Miller *et al.*, 2018) e não menos importante, com o menor custo possível para o sistema.

Pelo desgaste fisiopatológico continuo a que estes indivíduos estão sujeitos e pelos recursos e custos envolvidos na sua falta de recuperação, revela todo o interesse estudar uma forma de monitorizá-los com um biomarcador fiável, para um melhor ajuste terapêutico face à sua realidade metabólica e à sua susceptibilidade individual, segundo os autores Bearer, Bailey e Hoek (2010), podendo obter-se uma melhoria dos tempos de recuperação dos doentes e adquirir ganhos importantes no âmbito da Saúde Pública.

O teste de alcoolémia, realizado por excreção do ar expelido na respiração, cujo objectivo é avaliar a concentração de álcool no sangue, fornece apenas os consumos do momento presente, ou até 30 minutos após a ingestão de álcool, caso o paciente sob este efeito assim o permita.

Para uma monitorização efectiva do doente sob esta patologia de adição, torna-se imperativo a utilização de um biomarcador que indique os consumos dos últimos dois meses, mesmo que o doente no momento da análise ao sangue não esteja com alcoolémia. Deste modo, o clínico acede ao *report* do metabolismo retrospectivamente, através de dados bioquímicos e pode realizar a monitorização do doente de forma mais rigorosa, sob o ponto de vista farmacológico e psicoterapêutico.

Perante esta análise, coloca-se a seguinte questão de investigação baseada em Fortin (2000).

***“Será que o CDT, (défice da transferrina carbohidratada) poderá ser efectivo como biomarcador de monitorização de doentes com alcoolismo crónico?”***

Por conseguinte, este estudo visa contribuir para o esclarecimento da efectividade do CDT como biomarcador de alcoolismo no SNS, podendo vir a ser uma melhoria acrescida no tratamento dos doentes alcoólicos crónicos, com uma recuperação mais eficiente e com “ganhos em saúde”.

Neste sentido foi estabelecido como objectivo:

- Saber se o CDT poderá ser efectivo como biomacador de monitorização do alcoolismo crónico, utilizando a Revisão sistemática da literatura.

Em termos de contributos esperados o cumprimento do objectivo visa a elaboração de:

- Sugestões como utilizar os resultados do biomarcador CDT para a monitorização dos doentes alcoólicos crónicos.
- Sugestões para a introdução de algumas medidas de gestão nos meios complementares de diagnóstico em Portugal.

## **2. Fundamentação Teórica**

### **2.1 Contextualização**

Os transtornos provocados pelo alcoolismo crónico originam como evidenciam os dados da OMS de 2018 problemas significativos em todo o mundo, devido ao impacto devastador sobre os custos em saúde (Wang *et al.*, 2014).

As consequências somáticas pelo uso excessivo de álcool, origina complicações hepáticas, neurológicas, efeitos cardiovasculares e carcinogénicos (Dally, 2003).

Praticamente todos os tecidos do corpo podem ser afectados pelo consumo excessivo de álcool e uma ampla variedade de distúrbios relacionados com o consumo excessivo de álcool é actualmente conhecida, podendo atravessar a barreira hemato-cefálica e provocando danos cerebrais graves (Pombo e Lesch, 2011).

Para intervenções clínicas bem-sucedidas, o consumo de bebidas em excesso deve ser detectado em fase inicial, para evitar que os indivíduos afectados entrem num estágio de dependência com toxicidade tecidular (NICE, 2011).

O método de avaliação só pelo questionário AUDIT que categoriza os doentes alcoólicos em 4 tipos de sub-patologia, depende da resposta consciente do doente, não reportando a componente do metabolismo e dos seus consumos reais, assim como valores de excreção renal (Pombo e Lesch, 2011).

A estratégia económica de aplicação de uma árvore de decisão como referiu Kappor *et al.* (2009) no seu estudo retrospectivo, avaliando o custo-benefício da utilização do biomarcador CDT, em paralelo com o questionário AUDIT, e estabelecer uma estratégia de intervenção para doentes alcoólicos nos cuidados de saúde primários, aumentando assim a eficiência do screening/acesso/intervenção no sistema, para esta patologia.

Como evidenciam estes autores, o custo-benefício utilizando só o questionário AUDIT, ou só o biomarcador CDT, era menor, do que nos casos em que foi utilizado simultaneamente o questionário AUDIT+CDT, sendo a melhor estratégia em termos de utilização para o tratamento destes doentes, aumentando o valor dos QALYs e revelando custos menores para o sistema (Kappor *et al.*, 2009).

O tratamento destes doentes em Portugal, pode decorrer em regime de internamento, Centros de Dia ou em regime ambulatorio, recorrendo a diferentes formas de acompanhamento e intervenção psiquiátrica, bem como ingestão de suplementos com vitaminas A e C (SICAD, 2018).

Contudo no regime ambulatorio, o clinico perde informacao do comportamento do doente, apesar da utilizacao do questionario AUDIT (Anexo 2), de seguir as Normas Internacionais de Intervencao e Diagnostico, (CIDI - criterios da DSM-10) e das recomendacoes da OMS para esta patologia de adicao na Europa (Babor, 2001).

Como destacam Ramos e Moreira (2006) sendo uma doenca multifactorial e multidisciplinar, sujeita a recaidas, requer frequentemente um processo de acompanhamento regular, com avaliacoes sistemicas e socioculturais.

Sob o ponto de vista clinico, o medico psiquiatra tem um papel relevante na avaliacao dos comportamentos, mas deve ser completada com a avaliacao metabolica que pode variar de doente para doente, consoante a susceptibilidade genetica e a adaptacao dos receptores cerebrais numa escala temporal, como anteriormente foi mencionado.

É importante salientar como referem Freeman, Vrana e Kent (2010) que a definicao de biomarcador começou a surgir em 2001, pela *National Institute of Health Biomarkers Definitions: Working Group* (NIHBD), como um analito que possui alta especificidade e sensibilidade para indicar uma lesao nos tecidos ou nos orgaos, constituindo valores que por si só, classificam correctamente o individuo com o diagnostico de uma determinada patologia, podendo não serem alterados por condicoes ambientais e/ou geneticos. Segundo ainda estes autores, um biomarcador de alcoolismo é um teste analitico rigoroso que reproduz o consumo individual de alcool pelo organismo, sendo um indicador de inducao do processo da doenca/patogenese no organismo (Freeman, Vrana e Kent, 2010)

De acordo com Pletcher e Pignone (2011), com a utilizacao de biomarcadores obtém-se mais resultados em saúde, através de três mecanismos: melhores decisoes clinicas, maior compreensao da doenca pelo doente e consequentemente maior adesao às questoes da prevencao e agravamento da doenca e ainda, o doente poderá vir a tornar-se saudável.

Niemelä (2007) afirma que é relevante a utilizacao de biomarcadores para monitorizacao dos tratamentos dos doentes, avaliando de forma real a reaccao metabolica do organismo, face aos referidos consumos, podendo o clinico adequar o tratamento de forma mais eficaz, com intervencao psicoterapeutica e farmacologica concomitante, obtendo uma maior reabilitacao do doente e respectiva insercao social.

De facto, existem diferentes tipos de biomarcadores do alcool. Os que resultam da medicao do etanol excretado directamente da expiracao do ar pelos pulmões e suor, até aos trinta minutos após a ingestao de alcool, ou da quantificacao do etanol no



sangue naquele espaço de tempo, medindo directamente a concentração de etanol circulante em grama/litro de sangue. Os indirectos, são quantificados em amostras biológicas após trinta minutos da ingestão do etanol, resultando da metabolização posterior do etanol em novos compostos/metabólitos (Ingall, 2012), podendo ser quantificados no sangue, na urina, no cabelo e nas unhas. Estes biomarcadores resultam de compostos secundários da metabolização do etanol no organismo a longo prazo, originando compostos como o CDT (formas asialo, monosialo e disialo), o fosfatodiletanol (PEth), o etilglucuronide/etil sulfato (EtG/EtS), os ésteres de ácidos gordos (EAG) e o acetaldeído.

Enquanto o CDT e o PEth são quantificados no sangue, o EtG/EtS e os ésteres de ácidos gordos são determinados no cabelo e nas unhas (Vincenti, Salomone e Pirro, 2013).

Os biomarcadores de álcool podem ainda ser considerados como directos e indirectos segundo Kohler *et al.* (2014). Nos directos, incluem-se o etanol, (no sangue e no ar expelido pelos pulmões até trinta minutos após a ingestão), e os indirectos são compostos que resultam da metabolização do álcool no organismo após trinta minutos, sendo excretados após algumas horas, ou circulando nos tecidos durante dias ou semanas, como a CAT, o CDT, o PEth, o EtG/EtS e os EAG.

Os parâmetros não específicos de álcool, podem surgir elevados em múltiplas patologias, e por isso não são específicos para o diagnóstico do alcoolismo, como a AST/GOT, a ALT/GPT, a GGT, a FA, o ferro, a transferrina, a EP e o VGM (Vincenti, Salomone e Pirro, 2013).

Para Helander *et al.* (2014) a conjugação do questionário AUDIT e de biomarcadores específicos do alcoolismo tem provado ser útil no diagnóstico dos doentes alcoólicos, tanto nos locais de trabalho, como no *screening* de consumidores abusivos de álcool.

Na situação do alcoolismo crónico, torna-se relevante descrever os biomarcadores específicos de consumo abusivo de álcool, para maior compreensão da eficácia das actuações a nível dos resultados obtidos, para os doentes e para o sistema (Helander *et al.* 2014)

Para a tomada de decisões económicas na área da saúde sobre estes biomarcadores específicos, deve-se ter em consideração não só a interpretação estatística dos resultados de estudos científicos, mas também os custos envolvidos na sua adopção aos sistemas de saúde e sobretudo a fiabilidade dos resultados dos laboratórios de patologia clínica, uma vez que estes contribuem para os Médicos tomarem decisões

clínicas, monitorizarem a terapêutica e consequentemente melhorarem a qualidade de vida dos doentes, obtendo mais “resultados/ganhos” para o sistema.

Neste sentido, de seguida descrevem-se os biomarcadores específicos do alcoolismo apresentando vantagens e limitações de cada um, em conformidade com o conhecimento científico actual.

## **2.2 Biomarcadores Específicos do Alcoolismo**

### **2.2.1 Etanol**

A primeira manifestação no organismo pelo uso abusivo de ingestão de álcool é no sistema nervoso central (SNC), inibindo vários circuitos e cerca de 300mg/dL no sangue, pode originar coma ou mesmo até morte, (Ingall, 2012), interferindo na regulação da temperatura do corpo e podendo originar problemas gastrointestinais e pancreáticos nas horas seguintes.

Devido ao tempo de circulação do etanol no organismo ser muito curto, a determinação no ar expirado, no sangue ou na urina, só poderá ser quantificada com rigor até aos 30 minutos após a ingestão (Niemelä, 2007) e determina-se por técnicas enzimáticas de *screening*, sendo que após este período, é metabolizado entre 95-98% noutros compostos pelo fígado, dando a possibilidade de estudar estes, não só no sangue e na urina, como em outras matrizes biológicas.

Ainda segundo Niemelä (2007) se os doentes tiverem problemas de regurgitação, fumarem ou consumirem outras drogas de adição, os valores reais de etanol no ar expirado ou no sangue podem alterar, não sendo um biomarcador fiel no alcoolismo crónico, mas apenas em situações de prevenção de acidentes rodoviários, em internamentos com coma alcoólico ou em situações de violência ligados à criminalidade (Flatley *et al.*, 2010). Pelo facto de o etanol ter um curto espaço de tempo em circulação no sangue, como já foi referido anteriormente, não é considerado um biomarcador de alcoolismo crónico. Contudo, Niemelä (2016) refere que doentes que apresentem uma taxa de etanol superior a 1,5mg/L, (33mmol/L) no sangue nas consultas de rotina e não apresentem sintomas de intoxicação, é revelador para o médico, de dependência de alcoolismo.

Cumprir destacar que de acordo com a revisão bibliográfica consultada no presente estudo, para a quase totalidade dos autores analisados (95%), a quantificação do

etanol, tanto no sangue como no suor ou no ar expirado pelos pulmões, não é considerado um biomarcador de alcoolismo crónico.

### **2.2.2 Catalase (CAT)**

A CAT é uma enzima que existe em todas as células do organismo, e pode ser quantificada nos eritrócitos e nos glóbulos brancos do sangue periférico. Nos eritrócitos é expressa em UI/mg Hb, (Unidades Internacionais por miligrama de hemoglobina).

Como explicam Koechling, Amit e Negrete (1995) o nível da actividade da catalase aumenta drasticamente depois do consumo de álcool e tem sido relacionada com o consumo abusivo.

Contudo, após a colheita da amostra biológica, a catalase é uma enzima muito instável sob o ponto de vista bioquímico, (degradação em 50% da sua actividade enzimática ao fim de 6 meses a -70Cº, degradação de 70% – 30Cº durante 2 meses e 95% de degradação, 10 minutos à temperatura ambiente), tornando-se difícil o seu estudo, além de possuir diferentes isoformas com cinéticas muito similares (Tehrani e Moosavi-Movahedi, 2018), dificultando a sua identificação e utilização em rotina laboratorial como biomarcador fiável de *screening* e monitorização do alcoolismo crónico.

Actualmente a CAT não consta na Portaria 207/2017 de 11 de julho, que suporta a Regulação das Tabelas de Preços das Instituições e Serviços Integrados do SNS, estabelecendo os regulamentos e preços das Instituições e Serviços Integrados do MS e por conseguinte, não pode ser requisitada pelos médicos do SNS.

### **2.2.3 Fosfoetidietil (PEth)**

O PEth é um fosfolipídio formado na presença de álcool através da acção da enzima fosfolipase-D, (PLD). Devido às variações dos ácidos gordos no organismo, várias moléculas de PEth podem ser detectadas no sangue.

Em 2010 Gnam *et al.* (2010) identificaram cerca de 48 moléculas diferentes de PEth no sangue de um indivíduo dependente de álcool.

O PEth forma-se directamente após a ingestão de álcool, tendo uma taxa de eliminação lenta pelo organismo, com um tempo de vida aproximadamente de 4 dias de acordo com Gnann, Weinmann e Thierauf (2012).

O PEth poderá ser um biomarcador para a detecção de uso abusivo de álcool no futuro, podendo ser determinado no sangue de alcoólicos até 3 semanas após o consumo excessivo de álcool (Winkler *et al.*, 2013).

O consumo repetido de mais de 50 g de álcool por dia, ao longo de 2 a 3 semanas é detectado por métodos de cromatografia líquida por alta resolução (HPLC), no laboratório de patologia clínica explica Varga *et al.* (1998), assim como o consumo diário de mais de 40 g de álcool refere Aradottir *et al.*, (2006).

Actualmente existem métodos de espectrometria de alto desempenho de massa (LC-MS/MS), para detecção das diferentes moléculas de PEth. Contudo, tanto o método por HPLC, como a espectrometria de massa LC-MS/MS, são tecnologias morosas, muito dispendiosas na aquisição e manutenção para os laboratórios de Patologia Clínica, tornando-se inacessíveis para a rotina laboratorial e consequentemente com custos elevados para serem utilizados no SNS. Por este motivo, estas situações requerem estudos rigorosos de custo-efectividade ao longo de vários anos pelos laboratórios, até que surjam equipamentos com custos mais acessíveis.

O PEth não está considerado na tabela da Portaria nº 207/2017 de 11 de julho e, por conseguinte, não pode ser requisitado pelos médicos do SNS.

#### **2.2.4 Etilglucuronide, EtG/Etilsulfato, EtS**

As concentrações de EtG no cabelo, (3 cm proximal ao folículo), correlacionam-se com a quantidade de álcool consumida nos últimos 3 meses em indivíduos dependentes de consumo abusivo de álcool (Crunelle *et al.*, 2014).

O EtG/EtS apresenta, uma janela de detecção mais ampla em comparação com os níveis sanguíneos de etanol e o CDT no soro.

Por outro lado, e como refere Crunelle *et al.* (2016) o EtG/EtS teria um valor diagnóstico limitado ao avaliar o uso de álcool da semana anterior, em comparação com o CDT, porque o cabelo contendo EtG/EtS, necessita primeiro crescer fora da zona folicular da raiz, até que a parte visível do cabelo seja detectável na análise.

Neels *et al.*, 2014 explicam que para abordar ambas as janelas de tempo (uso recente e uso crónico), sugere-se que os biomarcadores EtG/EtS e o CDT, sejam solicitados de forma paralela para um quadro mais completo do consumo anterior e do consumo de álcool corrente. Contudo, segundo estes autores, o uso deste biomarcador tem limitações, não podendo ser utilizado em indivíduos sem cabelo, ou que façam

colorações do mesmo e/ou que possuam cabelo curto, limitando a sua utilização generalizada na monitorização do alcoolismo.

Actualmente este parâmetro não consta na tabela da Portaria nº 207/2017, de 11 de julho e, por conseguinte, também não pode ser requisitado pelos médicos do SNS.

### **2.2.5 Ésteres de Ácidos Gordos (EAG)**

Os EAG formam-se pela esterificação do etanol com ácidos gordos (Niemelä, 2016). Consegue-se detectar em amostras de cabelo, os consumos de álcool pelo doente de forma retrospectivamente. No entanto a sua pesquisa apresenta as mesmas desvantagens que o EtG/EtS, porque não pode ser quantificado em indivíduos calvos, ou que com cabelo curto, que pintem o cabelo, ou que usem produtos que possuam aqueles compostos, limitando a sua utilização no diagnóstico do alcoolismo crónico, num sistema de saúde.

Este parâmetro também não consta na tabela da Portaria n.º 207/2017 de 11 de julho.

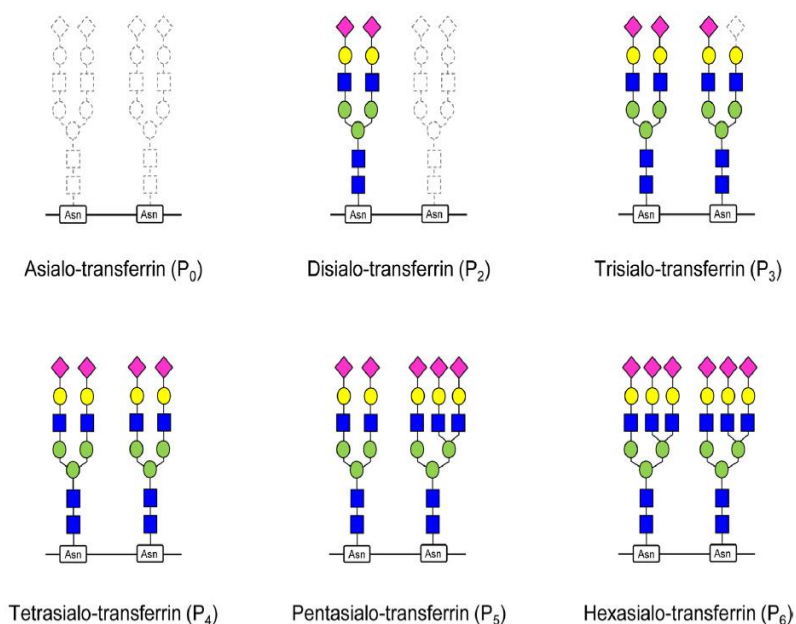
Contudo, convém realçar que os biomarcadores específicos do alcoolismo crónico como a CAT, o PEeth, o EtG/EtS e os EAG ainda não estão devidamente standardizados e validados pelo “*Center for Disease Control and Prevention*” (CDCP) dos USA, de modo a poderem ser utilizados no diagnóstico clínico dos doentes.

### **2.2.6 Transferrina Carbohidratada-deficiente (CDT)**

A transferrina humana é uma proteína de transporte de ferro que pode surgir com diferentes formas isomorfas no plasma, adquirindo diferentes níveis de sialização, sendo uma glicoproteína que possui uma cadeia simples polipeptídica com duas cadeias de polissacáridos não ligantes, (Kohker I. *et al* (2014). Estas cadeias de polissacáridos estão ligadas com grupos acido-sialicos terminais, podendo apresentar 6 isoformas diferentes: penta-, tetra-, tri-, di-, mono- e asialo-transferrina (Kohler *et al.*, 2014), como representado na figura 2.

Para Bean *et al.*, (1997) enquanto num indivíduo saudável aparecem predominantemente as isoformas penta, tetra e trisialo no plasma, num indivíduo com alcoolismo crónico, apresenta também as isoformas asialo, monosialo e disialotransferrina, que são designadas por isoformas de transferrina deficiente em carbohidratos, ou CDT.

**Fig. 2 – Isoformas da transferrina carbohidratada**



LEGENDA: Representação esquemática das isoformas da transferrina. Asn, resíduo de aspargina; quadrados azuis, N-acetilglucosamina; círculos verdes, manose; círculos amarelos, galactose; losangos rosa, ácido siálico. A disialo-transferina (P<sub>2</sub>) contém apenas um binário de disialo N-glicano. A trisialo-transferrina (P<sub>3</sub>) contém um binário de disialo N-glicano e um binário de monosialo N-glicano.

**Fonte:** Kohler I. et al, (2014), p.15.

Actualmente já existe metodologia de quantificação do CDT por microcromatografia de alta resolução, assim como a sua metodologia técnica já foi aprovada pelo CDCP dos USA para utilização no diagnóstico clínico e monitorização daqueles doentes (Weykamp et al., 2014).

A ingestão diária de álcool superior a 50g/dia por períodos superiores a 2 semanas, origina aumento das isoformas asialo, monosialo e disialo do CDT, mantendo-se durante um período aproximadamente de 8 semanas após cessar o consumo, o que permite dar informação para a monitorização do tratamento, mesmo que estes doentes neguem essa informação ao clínico (Lesh et al., 1996).

A medicação do tratamento do consumo de álcool com o disulfiran e acamprosato, não interferem nas determinações bioquímicas do CDT, segundo estudo realizado em 2014 pelo IFCC, *Working Group on Standardisation, WG-CDT* (Waykamp et al., 2014).

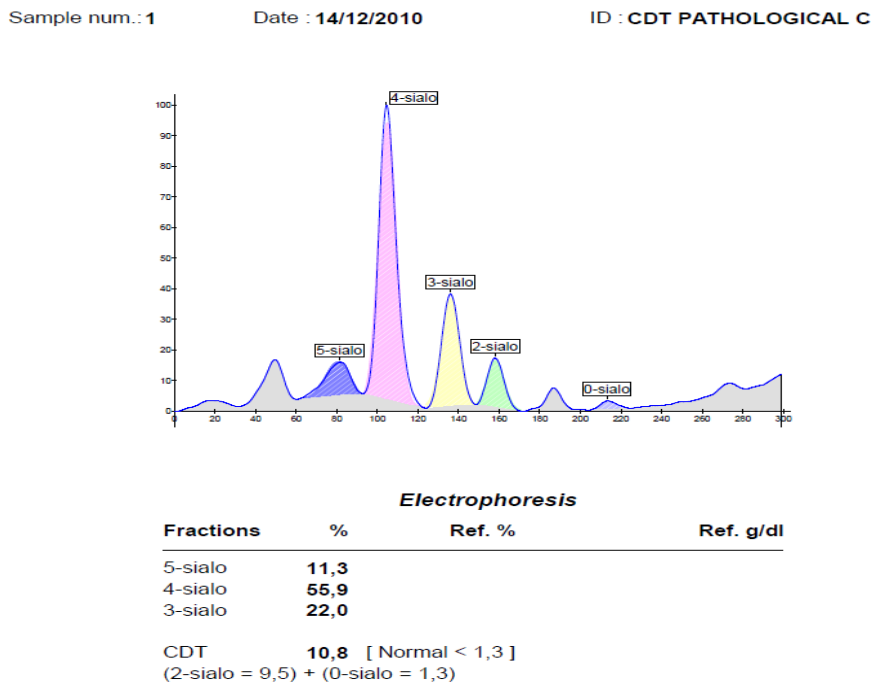
Face a este contexto, pretende-se analisar qual o melhor biomarcador como ferramenta de diagnóstico metabólico do alcoolismo crónico (Helander e Modén 2013),

possibilitando melhor eficiência no tratamento e *screening* destes doentes, de modo a evitar custos excessivos para o sistema de saúde.

O CDT na sua forma asialo, mono e disialo transferrina já foi devidamente estudado e estandardizado pelo CDCP em 2014, para uso no diagnóstico clínico e monitorização dos doentes, de modo a ser utilizado como biomarcador do alcoolismo (Helander *et al.*, 2017).

Para melhor clarificação como deve ser realizado a interpretação do CDT referente a um traçado cromatográfico, de um resultado laboratorial de uma amostra biológica de um doente com alcoolismo crónico, apresenta-se um gráfico com as diferentes isoformas de transferrina e quais as que exprimem um resultado de CDT. O equipamento já faz o cálculo das referidas isoformas/fracções que definem como sendo o CDT, asialo, disialo e monosialo da transferrina, como se observa na figura 2.

**Figura 3 - Gráfico cromatográfico de uma amostra de soro, onde se mostra um resultado de CDT de 10,8% (isoformas disialo, monosialo e asialo)**



**Fonte:** Portugal. Ministério da Saúde. INSA - Estudo longitudinal entre 2006-09: Laboratório de Bioquímica do DPS - INSA. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, 2009.

Apesar do CDT ser considerado um biomarcador indirecto do alcoolismo, é específico para esta patologia e abrange um período de janela temporal retrospectivo de pelo menos até seis semanas de consumo excessivo de álcool (Weykamp et al., 2014).

Como foi dito anteriormente, os restantes parâmetros laboratoriais não são específicos do alcoolismo crónico e os valores são influenciados não só por outras patologias, como por outros factores como a idade, género, o índice de massa corporal (IMC), tipo de alimentação e hábitos de vida (Wurst et al, 2015).

A CAT, o PEth, o EtG, o EtS e os EAG têm sido considerados biomarcadores específicos do alcoolismo e alguns destes possuem um período de janela temporal de exposição ao álcool mais largo, mas apresentam algumas desvantagens. Podem surgir como falsos positivos devido à influência de produtos aditivos e colorações para o cabelo, que contém EtG, EtS e EAG e não estão validados pelo CDCP para o diagnóstico clínico (Kummer et al, 2016).

O PEth e a CAT são influenciados grandemente pela temperatura, pelo tempo que medeia entre a recolha e a análise da amostra biológica e pelo método de colheita, podendo originar falsos negativos, e por outro lado, há que ter em conta o facto de ainda não estarem validados para utilização no diagnóstico clínico pelo CDCP (Nanau e Neuman, 2015). É de realçar, que alguns países já adoptaram o biomarcador CDT para o diagnóstico e monitorização do alcoolismo crónico, pela sua maior especificidade que os biomarcadores usuais (Ramos e Moreira, 2006) por possuir uma matriz biológica de fácil acesso (sangue) (Vincenti, Salomone e Pirro, 2013) por não ter custos elevados para o Laboratório de Patologia Clínica e por ser um parâmetro bioquímico já validado pelo CDCP para o diagnóstico clínico.

Segundo recolha dos dados de publicações científicas pesquisadas nesta revisão sistemática, os treze países que utilizam o CDT como biomarcador de monitorização do alcoolismo crónico são apresentados na tabela 2.

**Tabela 2 - Países que utilizam CDT como biomarcador**

País
Alemanha, Áustria, Bélgica, Finlândia, França, Itália, Noruega, Suécia, Suíça, Austrália, Canadá, USA e Rússia.

**Fonte:** Elaboração própria

Segundo alguns autores, os biomarcadores específicos e não específicos de alcoolismo crónico, apresentam algumas limitações importantes a considerar, que



interferem na qualidade dos resultados e por este motivo construiu-se um quadro resumo com os factores que influenciam os resultados e o tipo de influência, baseado na bibliografia desta RS. As limitações destes podem ser metabólicas, genéticas e/ou relacionadas com hábitos de vida, e encontram-se explicitas na tabela 3.

**Tabela 3 -Tipo de Biomarcadores de Alcoolismo Crónico**

Específicos	Factores que influenciam	Tipo influência	Tecnologia	Recursos	Referências
EtG na urina	Função renal reduzida	Falsos negativos	HPLC	Elevados	Wurst F. M, 2015
	Fumar	Falsos positivos			Wurst F. M, 2015
EtS na urina	Função renal reduzida	Falsos negativos	HPLC	Elevados	Jesse S, 2016
EAG no cabelo	Produtos com Etanol e EAG	Falsos positivos	HPLC/GS-E M	Elevados	Crunelle, 2014
Peth	Etanol libertado	Falsos negativos	HPLC/GS-E M	Elevados	Nanau, 2015
EtG no cabelo	Produtos c/corantes e melanina	Falsos positivos	HPLC/GS-E M	Elevados	Crunelle, 2014
CDT	0,4% falsos negativos, devida a factores genéticos hereditários	*	HPLC	Elevados	Schenllenberg F, 2017
	0,4% falsos negativos, devida a factores genéticos hereditários	*	EMCZ	Baixo	Weykamp C, 2014
Catalase	Temperatura, susceptibilidade genética individual	Falsos negativos*	Espectrofotometria	Baixo	Nanau, 2015
Não específicos	Factores que influenciam	Tipo influência	Tecnologia	Recursos	Referências
MCV	variadas patologias	Falsos negativos	Contador Laser	Moderados	Vicent M, 2013
GGT	variadas patologias	Falsos negativos	Espectrofotometria	Baixo	kappor A, 2009
AST/ALT	variadas patologias	Falsos negativos	Espectrofotometria	Baixo	kappor A, 2009
EAG	Hipercolesterolemia	Falsos positivos	HPLC	Elevado	De Bruyne S, 2016

LEGENDA - HPLC - High performance liquide chromatography; HPLC/GS-E M - Espectrometria de massa; EAG-Ésteres ácidos gordos; EMCZ – Eletroforese p/microcromatografia capilar de zona; \*após eliminação casos com anomalia genética

**Fonte:** Elaboração própria

No próximo capítulo irá ser apresentada a metodologia de revisão sistemática da literatura utilizada, e com base nos critérios definidos será realizada a selecção de publicações a serem analisadas, tendo como propósito dar resposta à pergunta de investigação previamente formulada.

### **3. Metodologia**

#### **3.1 Opções Metodológicas**

A revisão sistemática da literatura permite a análise sintetizada do conhecimento elaborado, assim como estudos que são considerados pertinentes para responder a questões de investigação formuladas (Pereira e Bachion, 2006).

É um método com elevado poder de síntese e objectividade, flexível, replicável e cujos resultados podem ser facilmente interpretados. No entanto exige grande esforço de pesquisa e selecção das fontes, (qualidade das mesmas), o que poderá representar uma fonte de viés (Loureiro, 2001). Segundo este autor, todas as pesquisas de investigação deveriam passar previamente por este tipo de metodologia, antes de se avançar para estudos inovadores.

Actualmente os trabalhos de investigação utilizam esta metodologia para temas como o diagnóstico ou prognóstico de uma determinada patologia, doenças hereditárias, acções de intervenção nas comunidades, escolha das políticas de saúde, estudos de prevalência ou incidência e estudos económicos, como refere Moher *et al.* (2009) defendendo que o valor de uma revisão sistemática depende do trabalho desenvolvido, dos resultados obtidos e da clareza do relatório elaborado.

De acordo com Greenholg (1997) esta metodologia apresenta as seguintes vantagens:

- Produzir conclusões mais fiáveis e precisas devido ao processo eleito;
- Evitar viés na selecção e rejeição dos estudos;
- Assimilar elevado volume de informação de forma rápida;
- Reduzir a demora entre as descobertas científicas e a sua implementação;
- Permitir a comparação formal de estudos diferentes;
- Identificar as inconsistências nos resultados, que levam à heterogeneidade e que podem dar origem a novas hipóteses de estudo.

Tendo em consideração as razões anteriormente apresentadas a revisão sistemática da literatura foi a opção metodologia considerada adequada para a abordagem do tema proposto e para responder à pergunta de investigação formulada.

### 3.2 Protocolo de Pesquisa e Selecção de Publicações Científicas

Como foi descrito no enquadramento teórico, existem biomarcadores de alcoolismo específicos e não específicos. O CDT tem sido considerado por muitos autores como sendo um biomarcador específico. No entanto em Portugal não tem sido utilizado.

Neste sentido, pretendeu-se averiguar se este biomarcador é efectivo no diagnóstico e monitorização do alcoolismo crónico e analisar quais os países que o utilizam nos seus sistemas de saúde.

Uma vez que a metodologia eleita para responder à pergunta de investigação do presente estudo é a revisão sistemática da literatura, e a mesma pressupõe que possa ser facilmente replicada, torna-se relevante definir qual a estratégia que se seguiu. Existem diferentes metodologias de pesquisa e selecção, mas optou-se por adaptar o diagrama de pesquisa e selecção do *PRISMA Statment* em conformidade com Shamseer *et al.* (2015) e de acordo com as instruções de elaboração anteriormente referidas por Moher *et al.* (2009).

A partir da formulação da pergunta de investigação, foram definidos os critérios de elegibilidade a considerar, focados objectivamente no tema do “alcoolismo crónico” e no “biomarcador CDT” adaptando-se os critérios do *PRISMA Statement* (Shamseer *et al.*, 2015), relativamente às características do estudo proposto e de forma a avaliar a qualidade dos artigos seleccionados, constituiu-se os seguintes critérios de inclusão:

1. Estudos que abordassem o “biomarcador deficit da Transferrina carboidratada, CDT”, ou o CDT com outros biomarcadores de alcoolismo crónico, focando-se no objectivo proposto neste estudo;
2. Estudos redigidos em Português e Inglês, uma vez que a barreira linguística pode constituir uma dificuldade de extracção dos dados;
3. Estudos publicados nos últimos 10 anos, (até 15 de Janeiro de 2018), devido ao limite de tempo;
4. Estudos que disponibilizassem o texto integral, para poderem ser analisadas todas as informações disponíveis nos estudos;
5. Estudos com resultados que demonstrassem evidência estatística.

As fontes de informação bibliográfica foram seleccionadas dentro das protocoladas com a Escola Nacional de Saúde Pública, e de acordo com as áreas de pesquisa.

Utilizou-se o vocabulário *thesaurus* e partindo do descritor MeSH, iniciou-se a consulta a 15 de Janeiro de 2018 na *Pubmed/Medline*, na *Web of Science* e na *Scopus*. Foram definidos como termos a utilizar: “*carbohydrate-deficient transferrin*” ou “CDT” e “*Alcoholism*”.

O período de consulta e recolha foi encerrado a 15 de janeiro 2019.

Para as consultas realizadas a 15 de Janeiro de 2018, os resultados foram os seguintes:

## **PUBMED**

- Com 1 conceito/palavra-chave e 1 termo MeSH

Pesquisa 1 – (“carbohydrate-deficient transferrin” [Supplementary Concept]) AND “Alcoholism”[Mesh])) – 379 publicações científicas.

Após activação dos filtros: publicações científicas referentes aos últimos 10 anos, em Inglês ou Português, em humanos e com texto completo, o resultado foi de 65 publicações científicas.

- Com 2 dois conceitos/palavras-chave e 1 termo MeSH

Pesquisa 2 – (“carbohydrate-deficient transferrin” OR CDT) AND “Alcoholism”[Mesh])) – 542 publicações científicas.

Após activação dos filtros: publicações científicas referentes aos últimos 10 anos, em Inglês ou português, em humanos e com texto completo), o resultado foi de 98 publicações científicas.

## **SCOPUS**

Pesquisa 1 – (“carbohydrate-deficient transferrin” OR CDT) AND (Europe OR “Eastern Europe”)).

Após aplicação dos filtros: últimos 10 anos, em Português e Inglês, em humanos e com texto completo, obtiveram-se 22 publicações científicas.

- Com 2 conceitos/palavra-chave

Pesquisa 2 – (("carbohydrate-deficient transferrin" OR CDT) AND (Alcoholism OR "alcohol addiction"))).

Foi acrescentado um termo sinónimo "*alcohol addiction*" à pesquisa das bases de dados da *Scopus* e *Web of Science*, uma vez que estas não possuem o *thesaurus MeSH*, que recolhe todas as publicações na base de dados da PubMed que contenham os conceitos: "carbohydrate-deficient transferrin ou CDT" e *Alcoholism* ou *Alcohol adiction*.

Após aplicação dos filtros: últimos 10 anos, em Inglês ou Português, em humanos e com texto completo, obtiveram-se 199 publicações científicas.

## WEB OF SCIENCE

Pesquisa 1 – ("carbohydrate-deficient transferrin" OR CDT) AND (Europe OR "Eastern Europe")

Após aplicação dos filtros: últimos 10 anos, em Inglês ou Português, em humanos e com texto completo, obtiveram-se 27 publicações científicas.

- Com 2 conceitos/palavra-chave

Pesquisa 2 – (("carbohydrate-deficient transferrin" OR CDT) AND (Alcoholism OR "alcohol addiction"))

Após aplicação dos filtros: últimos 10 anos, em Português ou Inglês, em humanos e com texto completo, obtiveram-se 78 publicações científicas.

Como os artigos científicos referentes às segundas pesquisas nas três fontes, já possuíam todos os que se encontravam nas primeiras, optou-se por considerar as publicações das segundas.

No entanto, não sendo possível utilizar o *thesaurus MeSH* da *PubMed* nas fontes de dados "*Scopus*" e "*Web of Science*", realizou-se uma terceira pesquisa na *PubMed*, incluindo o mesmo número de termos, à semelhança do que tinha sido realizado nas segundas pesquisas da *Scopus* e na *Web of Science*, com o objectivo de utilizar o

mesmo critério de pesquisa e recuperar o maior número de publicações científicas, no âmbito do tema proposto neste estudo:

## PUBMED

- Com 2 conceitos/palavra-chave

Pesquisa 3 – (("carbohydrate-deficient transferrin" OR CDT) AND (Alcoholism OR "alcohol addiction"))).

Após activação dos filtros: publicações científicas referentes aos últimos 10 anos, em humanos, em Inglês ou português e texto completo) – 24 publicações científicas.

Os resultados obtidos foram os seguintes:

2ª e 3ª Pesquisa da "**PubMed**" = 98 (2ª pesquisa) + 24 (3ª pesquisa) = 122 publicações científicas

2ª Pesquisa da "**SCOPUS**" = 199 publicações científicas

2ª Pesquisa da "**WEB of SCIENCE**" = 78 Publicações científicas

O total de publicações encontradas nestas 3 fontes, e com os critérios de pesquisa acima referidos, referentes aos últimos 10 anos, em humanos, em Inglês e Português e com texto completo, foram de 399 publicações científicas.

Como se tornava moroso a análise de todas estas publicações para o tempo disponível, dissidiu-se aplicar o filtro referente aos "últimos 5 anos" a todas as segundas pesquisas, incluído a terceira da PubMed, seguindo-se o mesmo critério e obtendo-se um total de 151 publicações científicas para analisar neste estudo:

2ª e 3ª Pesquisa da "**PubMed**" = 35 (2ª pesquisa) + 10 (3ª pesquisa) = 45 publicações científicas;

2ª Pesquisa da "**SCOPUS**" = 79 (2ª pesquisa), Publicações científicas;

2ª Pesquisa da "**WEB of SCIENCE**" = 27 (2ª pesquisa), Publicações científicas.

O resultado total das pesquisas efectuadas nos últimos cinco anos foram cento e cinquenta e umas publicações.

Uma vez encontrados os resultados da pesquisa, procedeu-se à eliminação dos duplicados, como ilustra a tabela 4, obtendo-se 95 publicações científicas elegíveis (Anexo 4).

**Tabela 4 - Contagem dos artigos científicos identificados nas bases de dados consultadas: PubMed, Scopus e Web of Science**

Base de Dados	Pesquisas referentes aos últimos 5 anos, nas 3 bases de dados	Repetidos	Publicações elegíveis
<b>PubMed</b>	35 + 10 = 45	1 Repetido	44
<b>SCOPUS</b>	79	36 Repetidos na PubMed	79 - 36R = <b>43</b>
<b>Web of Science</b>	27	19 Repetidos na PubMed e Scopus	27 - 19R = <b>8</b>
<b>Total</b>	<b>151</b>	<b>56</b>	<b>95 (Anexo 4)</b>

**Fonte:** Elaboração própria

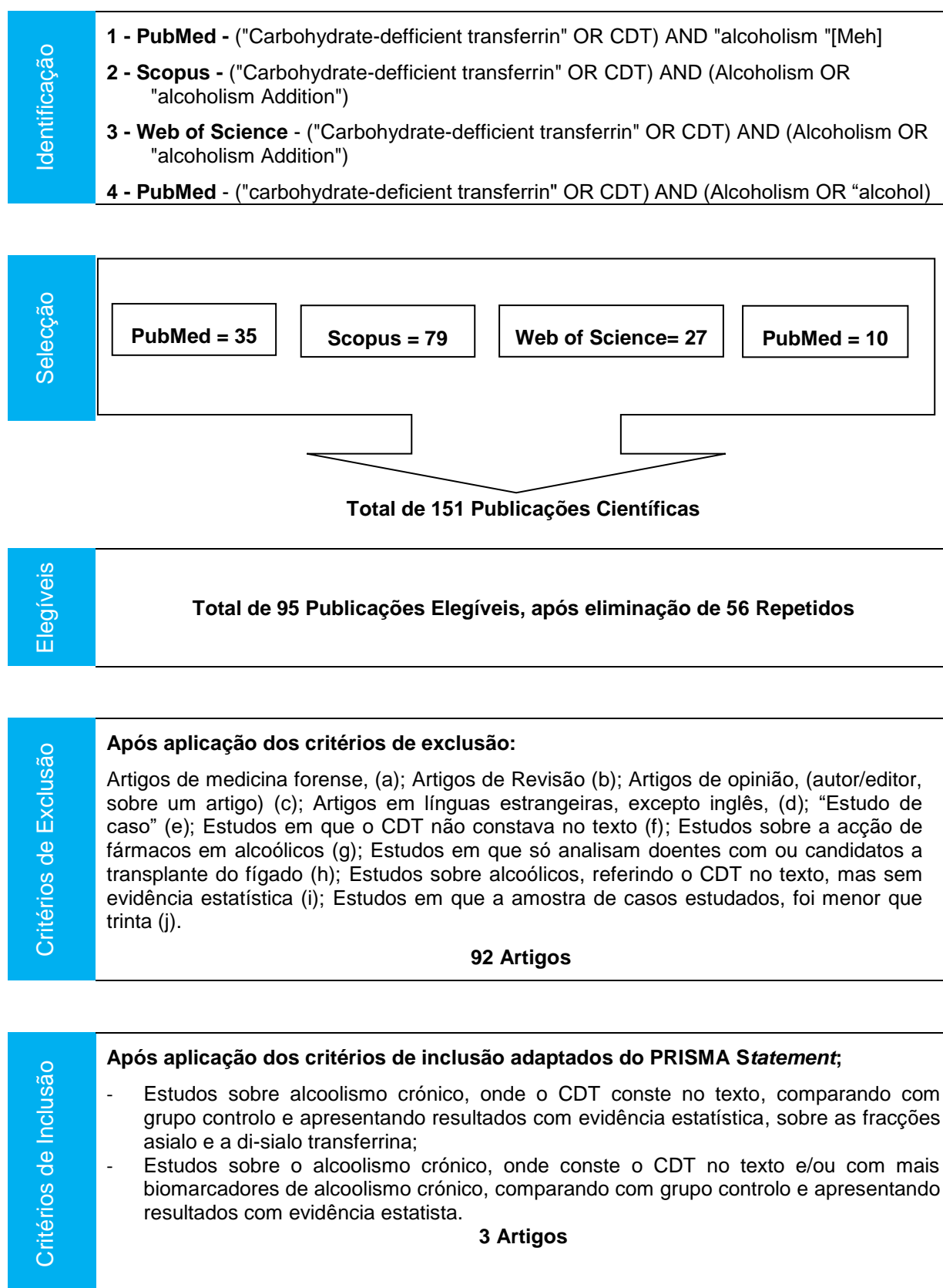
Sendo a metodologia eleita para responder à pergunta de investigação formulada, elaborar uma revisão sistemática da literatura científica e pressupondo que esta pode ser replicada, torna-se relevante definir qual o tipo de estratégia a seguir.

Existem várias directrizes a seguir, mas optou-se por adaptar a estratégia do *PRISMA* 2009 *Flow Diagram* (Prisma, 2018) explicitando a visualização esquemática das acções concretizadas no diagrama elaborado para o efeito (figura 4).

O Processo de Revisão Sistemática da Literatura foi iniciado a 15 janeiro de 2018, em 3 bases de dados e com os seguintes filtros:

1. Publicados em Inglês e Português;
2. Estudos realizadas só em humanos;
3. Publicações referentes aos últimos 5 anos;
4. Estudos com texto integral.

**Figura 4 - Diagrama do Processo de Revisão Sistemática da Literatura**



Fonte: Adaptado com base no fluxograma do PRISMA Statement (PRISMA, 2018)



Às 95 publicações científicas elegíveis no âmbito deste estudo, foram aplicados os seguintes critérios de exclusão, utilizando uma *check list* adaptada dos critérios de exclusão do *PRISMA Statement* (Shamsee *et al.* 2015) (Anexo IV).

### 3.3 Critérios de Exclusão

#### a) Publicações sobre estudos realizados em seres humanos pós-mortem

Segundo Kohler *et al.* (2014) a maioria dos compostos biológicos resultantes da metabolização no organismo, iniciam processos de alteração bioquímica imediatamente após a morte ou mesmo algumas horas antes, por este motivo não devem ser considerados estudos realizados com biomarcadores de alcoolismo em pessoas mortas, para comparar com o metabolismo do álcool em pessoas vivas.

Na maioria dos casos, o âmbito dos estudos de medicina forense relacionados com o alcoolismo, prendem-se com a necessidades de adquirir provas para sustentar decisões jurídicas após o acidente de viação ou incidente de violência, e por isso só servem as recolhas de amostras biológicas num espaço temporal passado, quer *in vivo*, quer *in mortem*, com resíduos biológicos provenientes do(s) indivíduo(s), no local onde ocorreu o acidente/incidente, podendo servir de prova só algumas matrizes biológicas (cabelo, pedaços de unhas, humor vítreo e pedaços de órgãos) (Ranio *et al.*, 2014).

Contudo, alguns biomarcadores utilizados na medicina forense, podem revelar os consumos dos últimos dois meses, revelando o estado fisiológico do indivíduo naquele momento passado, e reportando os consumos dos dois meses anteriores, mas não poderão servir para monitorizar o mesmo, num espaço de janela temporal futuro e contínuo.

Por outro lado, as amostras biológicas retiradas do humor vítreo e de órgãos, só podem ser realizadas em seres humanos após o óbito declarado e por este motivo a acessibilidade destas matrizes biológicas, são inviáveis em seres humanos vivos.

Por conseguinte, o que se pretende estudar é um biomarcador de monitorização do alcoolismo *in vivo*, com acesso fácil à amostra biológica, com o menor dano fisiológico possível para o doente, com especificidade e sensibilidade, que reporte não só os consumos reais do metabolismo do doente de forma retrospectivamente, mas também possa ser utilizado para monitorizar o doente no futuro, ao longo do curso do tratamento.

- Retirando os artigos de “medicina forense” nº 26, 28, 33, 53, 72 e 79, aos 95 elegíveis, ficaram oitenta e nove publicações elegíveis.

#### **b) Publicações de revisão sistemática da literatura**

Segundo os critérios do *PRISMA Statement* (Shamseer *et al.*, 2015) ao realizar-se uma revisão sistemática da literatura científica numa data, deverá ser realizada de forma a não repetir o que outros autores já fizeram ou descobriram, devendo acrescentar informação científica nova. Os resultados encontrados deverão ser diferentes, não só por serem realizados em espaços temporais distintos, mas também porque o objectivo da investigação e os critérios de inclusão e exclusão, podem não ser semelhantes, devendo estar focados na resposta à pergunta formulada e adequando os critérios ao âmbito da pesquisa, de modo a responder de forma objectiva à referida pergunta de investigação.

Acrescenta-se ainda que a interpretação e análise dos mesmos, poderá ser vista com outros objectivos e sob outra perspectiva: por exemplo sob o ponto de vista do foro psiquiátrico, social, clínico-cirúrgico, estudos sobre fármacos, e/ou, em áreas relacionadas com outras patologias.

O espaço temporal da pesquisa, interfere nos resultados, sendo um processo interactivo constante e revelando sempre novos resultados (Shamseer *et al.* 2015)

- Retirando as publicações científicas de “Revisão Sistemática da Literatura” Nº 7, 9, 12, 27, 58, 59, 60, 61, 62, 66, 76, 81, 82, 83 e 84, aos 89 anteriores elegíveis, ficaram 74 elegíveis.

#### **c) Publicações/artigos de “opinião” de autores sobre outros artigos, ou de editores, ou cartas de autores para outros;**

Segundo os critérios do *PRISMA Statement* (Shamseer *et al.*, 2015)

artigos de opinião de autores a comentarem artigos de outros, ou criticando as abordagens metodológicas diferentes de outros, ou dos editores, devem ser retirados de uma nova revisão sistemática, pelo facto da opinião pessoal poder interferir na análise científica dos factos.

Segundo os critérios do *PRISMA Statement* (Shamseer *et al.*, 2015) as publicações científicas sobre “artigos de opinião” sobre outros artigos, ou “cartas de autores” para

outros autores, ou dos “editores”, deveram também ser eliminados e neste caso incluem-se os artigos Nº 6, 11, 14 e 56. Retirando estes, aos 74 anteriores elegíveis novos, ficam setenta publicações elegíveis.

**d) Publicações com texto integral em línguas diferentes do Inglês ou Português**

Este critério foi aplicado aquando da pesquisa inicial. No entanto foram encontradas publicações científicas com texto integral noutra língua diferente de Inglês ou Português, apesar de surgirem com o resumo em Inglês ou Português, nas 3 bases de dados. O facto de não obedecerem aos critérios definidos inicialmente aquando da pesquisa nas 3 bases de dados acima mencionadas, foram excluídos o Nº 48, (texto integral escrito em Holandês) e o Nº 64 (texto integral em Norueguês), aos setenta anteriores elegíveis novos, ficando 68 publicações elegíveis.

**e) “Estudos de caso”, ou “*case report*” ou “*study case*”**

Segundo os critérios da lista do PRISMA *Statement* (Shamseer *et al.*, 2015), as publicações que reportam um “estudo de caso” só de um indivíduo, não tem evidência estatística para ser aplicado a uma população e por isso foram excluídos os Nº10, 16 e 78, dos sessenta e sete anteriores elegíveis, ficando 65 publicações elegíveis.

**f) Publicações científicas, onde não constava o CDT no texto da publicação**

Embora alguns textos referissem o alcoolismo crónico, as abordagens realizadas no âmbito do diagnóstico clínico foram os meios complementares de diagnóstico como a imagiologia, ecografia, endoscopia e biópsia hepática. Por se encontrarem fora do âmbito do objectivo do tema proposto para este estudo e por ser um dos critérios de exclusão proposto, foram eliminados.

As publicações científicas onde não constava o CDT no texto, como biomarcador de diagnóstico e monitorização de doentes alcoólicos, a serem eliminadas como critério de exclusão, foram as seguintes:

**Nº 2** – Os autores desta publicação propõem como possível biomarcador de alcoolismo crónico os EAG, mas não refere o CDT no texto para comparar. Por outro lado, estudos que correlacionassem os EAG e/ou as lipoproteínas elevadas, não poderão ser biomarcadores de alcoolismo crónico, por facto dos EAG serem estáveis

a 4°C apenas durante 4-5 dias (De Bruyne *et al.*, 2016). O que se pretende com este estudo de RS é analisar a efectividade do CDT e/ou com outros biomarcadores específicos de alcoolismo crónico, que reportem os consumos dos doentes retrospectivamente, até pelo menos às seis semanas anteriores.

**Nº 22 e 57** – Publicações no âmbito das drogas pesadas, em alcoólicos, foram eliminados.

**Nº 24** – Publicação sobre o deficit da fosfomanose isomerase, na saliva de alcoólicos;

**Nº 25** – Publicação sobre a pressão sanguínea, em alcoólicos.

**Nº29** – Publicação no âmbito da glicosilação das glicoproteínas salivares em alcoólicos.

**Nº 32** – Publicação sobre o estudo da heterogeneidade da  $\beta$ -Hexosaminidase, em alcoólicos.

**Nº 38** – Publicação sobre o estudo do pâncreas, em alcoólicos.

**Nº 39 e 52** – Publicações sobre o estudo da depressão em alcoólicos, utilizando só o questionário AUDIT e/ou a DSM-IV e/ou DSM-V, para o diagnóstico destes doentes.

**Nº 40** – Publicação sobre a relação do consumo de álcool, índice de massa corporal (IMC) e esteatose hepática.

**Nº 50** – Publicação sobre o estudo da avaliação das plaquetas, em alcoólicos.

**Nº 55, 63 e 88** – Publicações que reportam estudos realizados em doentes alcoólicos, em que o diagnóstico destes, foi realizado apenas com o questionário AUDIT.

**Nº 68 e 95** – Publicações sobre o estudo da proteómica, em alcoólicos.

**Nº 36 e 73** - Publicações sobre o estudo da avaliação do alcoolismo só em recém-nascidos.

**Nº 74** – Publicação sobre o estudo realizado com doentes alcoólicos, utilizando o Yoga, para minorar o incentivo de beber álcool.

**Nº 75** – Publicação sobre doentes alcoólicos, após transplante do fígado.

**Nº 80, 91, 92, 93 e 94** – Publicações sobre o acompanhamento dos doentes alcoólicos crónicos, mas não referindo nenhum biomarcador específico de alcoolismo crónico no texto.

**Nº 86** - Publicação sobre o diagnóstico da fibrose e esteatose do fígado, em doentes alcoólicos crónicos.

**Nº 65 e 87** - Publicação sobre o estudo de medidas de dissuasão social sobre o consumo de álcool, em jovens universitários.

**Nº 89** - Publicação sobre estudo de alcoólicos, mas no âmbito da psicanálise;

**Nº 90** – Publicação sobre o estudo do EtG, para o diagnóstico do alcoolismo no âmbito só do diagnóstico pré-natal, estudando apenas a exposição ao álcool das grávidas e dos fetos.

Retirando as trinta e uma publicações científicas onde não constava o CDT no texto integral, às anteriores sessenta e cinco publicações elegíveis anteriores, ficando trinta e quatro publicações elegíveis.

#### **g) Publicações sobre o estudo da acção de fármacos em alcoólicos**

Publicações científicas que “estudavam a acção de um fármaco” em doentes alcoólicos, relacionado ou não com o CDT, foram eliminados, uma vez que está fora do âmbito do tema proposto para este estudo.

As publicações Nº 30, 31, 46, 67 e 69 que reportavam estudos sobre o efeito de um fármaco em alcoólicos foram retirados às trinta e quatro anteriores, por estarem fora do âmbito deste estudo e não constarem dentro dos critérios de inclusão elegidos para este estudo, ficando vinte e nove publicações elegíveis.

#### **h) Publicações em que só analisam o alcoolismo crónico em transplantados do fígado**

O facto de limitar a mostra só a transplantados do fígado, pode enviesar os resultados do estudo, limitando a análise de dados só a estes indivíduos. Um biomarcador de alcoolismo específico deve poder ser aplicado a todos os doentes com a mesma patologia. Segundo o relatório do SICAD (2013b, p.76), a *Guideline* para o alcoolismo do Reino Unido “*Alcohol-Use Disorders: Diagnosis Assessment and Management of Harmful Drinking and Alcohol Dependence*” em colaboração com o *National Collaborating Centre for Mental Health* (NICE, 2011) refere que, a dependência do álcool não parece estar só exclusivamente relacionada com o fígado, mas sim com os receptores das membranas das células cerebrais, uma vez que o alcoolismo tem sido considerado uma doença de adição. Por este motivo foi eliminada a publicação Nº 21, aos anteriores vinte e nove, ficando vinte e oito publicações elegíveis.

#### i) Publicações sem evidência estatística no texto

Segundo os critérios do PRISMA *Statement* (Shamseer *et al.*, 2015) não devem ser integrados num estudo sobre revisão sistemática da literatura, textos sem evidência estatística, pois em investigação há necessidade de demonstrar a robustez dos resultados, para comprovar os factos e posteriormente estes servirem para tomadas de decisão, quer a nível no diagnóstico e prognóstico, quer a nível de políticas de saúde a adoptar nos sistemas.

Retirando as publicações científicas onde não foi referido evidência estatística, nomeadamente, os **Nº 1, 4, 19, 23, 34, 45, 49, 51, 54, 70, 71, 77 e 85**, no âmbito deste estudo, às vinte e oito anteriores publicações elegíveis, ficando quinze publicações elegíveis.

j) Segundo o descrito pelo **PRISMA Statment** (Shamseer *et al.*, 2015), os vieses podem invalidar um estudo científico, podendo estar relacionados com o tipo de amostra, com a classificação dos dados recolhidos, com a interpretação dos resultados e com a discussão dos mesmos:

Os vieses de amostra, podem estar relacionados com:

- Número de casos estudados;
- Modo como foram seleccionados os casos;

Os estudos científicos onde a amostra possui um número de casos superior a trinta, é sempre o número de unidades de investigação a serem incluídas na amostra, podendo-se ter em atenção que o número 10% da população será o ideal. No entanto, “o número superior a trinta, pode ser o mínimo significativo estatisticamente aceite na aplicação do teorema do limite central, que garante o cálculo de intervalos de confiança para proporções ou médias, com reconhecimento de distribuição Normal (Aguiar, 2007). Por este motivo, as publicações que apresentaram estudos com uma amostra de casos estudados, ou casos controlos, inferiores ou iguais a trinta, foram eliminadas, a fim de evitar incluir nos estudos seleccionados, trabalhos cujos resultados e significado estatístico, não fosse nem significativo, nem passível de ser extrapolado (De Bruyne *et al.*, 2017).

Retirando as publicações científicas onde o número de casos estudados foi inferior ou igual a trinta, quer no Grupo estudo, quer no grupo controlo, nomeadamente os **Nº 5**,

(amostra só com 15 casos), o **Nº 35**, (amostra só com 18 casos), **Nº 17**, (grupo estudo com 53 casos e no seio destes foram seleccionados apenas 26 para estudar o CDT) e **Nº 43**, (grupo estudo com 407 casos para estudar a função pulmonar em alcoólicos, comparado com grupo controlo com apenas 29 casos). Embora os autores do artigo Nº 43 utilizem o AUDIT e o CDT no estudo para avaliarem a função pulmonar, no texto não referem qual a fracção do CDT utilizada, o que seria eliminado no critério seguinte, sobre o “modo como foram seleccionados os casos”.

Retirando estes quatro aos anteriores, ficaram consideradas onze publicações elegíveis.

- Modo como foram seleccionados os casos:

O uso das fracções mono e disialo transferina está descrita como sendo o CDT e não a forma trisialotransferrina (Bean *et al.*, 1997), para o diagnóstico laboratorial do alcoolismo crónico. A publicação **Nº 18** incluiu a trisialotransferrina no estudo para o diagnóstico do alcoolismo, por isso foi excluída.

A publicação **Nº 13 e 42** não referem no texto qual a fracção de CDT estudada.

A publicação **Nº 8** possui discrepâncias na informação dos casos seleccionados, nomeadamente apresenta o desenho temporal da recolha de amostras biológicas para quantificação dos biomarcadores, no início do estudo, às quatro, às seis, às dez e catorze semanas, mas no tratamento estatístico dos dados, só apresenta os resultados do início, às três, quatro, cinco e seis semanas respectivamente. Além de que foi administrado um novo fármaco, (varenicline), para diminuir o consumo de álcool pelos doentes com adicção. De qualquer modo a publicação Nº 8 também podia ser eliminada no critério de exclusão referente a estudos de fármacos, no item g).

Retirando as publicações **Nº 8, Nº 13, Nº 18, o e a Nº 42** às onze anteriores, restam sete publicações elegíveis para analisar.

### **l) Estudos sem grupo controlo**

Dada a relevante importância em patologia clínica em investigar o estadió de uma doença num grupo de indivíduos portadores duma patologia, torna-se fundamental que os resultados possam ser comparados com outro grupo não portador da referida patologia, evidenciando se o biomarcador é específico ou não para o diagnóstico da mesma patologia (Freeman, Vrana e Kent, 2010)

Por outro lado, verificando como se comportam os biomarcadores específicos em ambos os grupos é fundamental nas tomadas de decisão sobre o diagnóstico clínico de forma a poderem monitorizar a terapêutica e a evolução da referida patologia de forma mais segura e validada cientificamente, em estudos onde se compara e analisa resultados entre o grupo estudo e o controlo que não apresenta sintomas.

Por este motivo eliminaram-se os estudos que não possuíam grupo controlo:

Inclui-se neste critério de exclusão, a publicação **Nº3, Nº15, Nº 20 e o Nº 44**. Retirando estas quatro publicações às sete anteriores, ficando três publicações elegíveis que se encontram dentro dos critérios de inclusão elegíveis pré-definidos para este estudo.

Após aplicação dos critérios de exclusão e realizada a selecção das publicações elegíveis para análise, três artigos constituíram a amostra desta revisão sistemática, cuja análise da qualidade de informação irá ser validada, aplicando os critérios GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

Para validar os critérios escolhidos e justificados, organizou-se a informação desta amostra, optando-se por utilizar o PICOS (*participants, interventions, comparators, outcomes and Study design*), do instrumento GRADE, de forma a avaliar o nível de evidência científica, utilizando este instrumento previamente testado e validado para a pesquisa de publicações na área da saúde (Atkins, 2004).

Este instrumento avalia cinco aspectos essenciais das publicações científicas: limitações metodológicas, imprecisão, inconsistência, evidência indirecta e viés de publicação e varia numa escala de pontuação entre alto, moderado, moderadamente baixo e baixo (Atkins, 2004).

As limitações metodológicas estão relacionadas com o delineamento ou execução do estudo e traduzem-se em risco de viés. A imprecisão refere-se à heterogeneidade dos resultados obtidos. A inconsistência está directamente relacionada com o intervalo de confiança verificado no estudo. A evidência indirecta refere-se à diferença que pode existir entre a amostra/intervenções/resultados avaliados no estudo, relativamente à pergunta de investigação inicialmente formulada. O viés de publicação, abrange aspectos como os conflitos de interesses, questões deontológicas e aspectos relacionados com a pesquisa das fontes de informação (Atkins, 2004).

De forma a organizar a informação desta amostra, os resultados foram apresentados numa matriz de avaliação da qualidade, aplicando os critérios supracitados da ferramenta GRADE aos três artigos da amostra, de acordo com a pergunta de investigação previamente formulada (Anexo 3).



De forma a facilitar a leitura e interpretação dos resultados, foram apresentados dois quadros (Tabela 5 e 6), com os dados extraídos destas três publicações que constituíram a amostra deste estudo de revisão sistemática da literatura, para responder à pergunta de investigação sobre a efectividade do CDT como biomarcador de alcoolismo crónico.

Os artigos que constituíram a amostra da revisão sistemática da literatura deste estudo foram:

**Nº 37** - "First Objective Association between elevated CDT concentration and alcohol-related traffic accidents", redigido por Federica Bortolotti, Rocco Micciolo, Luisa Canal, Franco Tagliaro em 2015, com classificação GRADE moderada.

**Nº 41** - "Of Alcohol-impaired Driving (index ROAD) study", redigido por Thomas M. Maenhout, Anneleen Poll, Tijl Vermassen, Marc L. De Buyzere, Joris R. Delange com classificação GRADE moderada.

**Nº 47** - "Clinical determination of CDT in alcohol addicts: a random sample of the general population in Naples, Italy", redigido por Luigi Reccia, Rossella Morelli, Serena Bocella, Reginaldo Iovine, Domenico Zaia, Alessandro Crinisio, Aniello Leone, Ida Marabese, Giulio Scala, Francesca Guida, Domenico Cante, Vito De Novellis and Luigi Stella, com classificação GRADE moderada.

Face à informação desta amostra (Tabela 5), vão ser extraídos os dados e analisados os resultados no próximo capítulo.

**Tabela 5 - Identificação dos artigos da amostra do estudo**

Nº do Artigo e Título	Autor e Ano	País	Prévia Seleção	Nº Casos Controle	Nº Casos Estudo	Tipo Estudo	Biomarcador	Matriz Biológica	CDT	Avaliação pelo GRADE
Nº 37 - First Objective Association between elevated CDT concentration and alcohol-related traffic accidents	Bortolotti F., 2015	Itália	Teste screening (pesquisa de etanol no ar expirado e urina)	<b>N =236</b>	Inicial = 530 - (62 excl. por PDAU) <b>N = 468</b>	Estudo prospectivo	Etanol e CDT Grupo estudo, Etanol: GE1 - ≤ 0,5g/L GE2 - ≥ 0,5g/L	Soro + Urina	Fração asialo, mono e disialo-transferrina - CDT	Moderada
Nº 41 - "Of Alcohol-impaired Driving (index ROAD) study"	Maenhout T.M., 2014	Bélgica	Entrevista	<b>N =395</b>	517-(14 excluídos. p/ anomalia genét. 2,7%) = 503-395 <b>N =108</b>	Estudo prospectivo, randomizado	CDT, ALT, AST, GGT e MCV	Soro	Fracção asialo, mono e disialo Transferrina - CDT	Moderada
Nº 47 - "Clinical determination of CDT in alcohol addicts: a random sample of the general population in Napoles, Italy"	Reccia L., 2017	Itália	Teste screening	423-(0,4% excl. p/ anomalia genét) <b>N = 421</b>	570 – (0,4% excl. p/ anomalia genét.) <b>N= 568</b>	Estudo randomizado	CDT	Soro	Fracção asialo, mono e disialo Transferrina - CDT	Moderada

Legenda: PDAU – Presença de Álcool na urina.

Fonte: Elaboração própria.

## 4. Resultados

O objectivo deste capítulo centra-se na extracção dos principais resultados obtidos, relacionando-os com o enquadramento conceptual realizado no primeiro capítulo deste trabalho.

Pretende-se igualmente analisar a opção metodológica de revisão sistemática da literatura, definida para o efeito, tornando-se essencial lembrar a questão de investigação deste trabalho:

***“Saber se o CDT poderá ser efectivo como biomacador de monitorização do alcoolismo crónico?”***

Após aplicação dos critérios de exclusão fundamentados no capítulo anterior, obtiveram-se três publicações, com abordagens metodológicas diferentes, quer na amostragem, quer no tratamento estatístico dos resultados, cujos resultados irão ser extraídos pela ordem da pesquisa.

### 4.1 Extracção de Dados da Amostra

#### 4.1.1 Artigo de Bartolotti *et al.* (2015) Nº 37 desta RS

Este estudo foi realizado em Itália, entre 2010 e 2011, com o intuito de criar uma relação causal entre o consumo de álcool e os valores do CDT, de forma que este biomarcador possa ser utilizado no diagnóstico e monitorização dos indivíduos com alcoolismo crónico, a fim de diminuir o risco dos acidentes de viação.

O grupo controlo foi constituído por duzentos e trinta e seis casos, com concentração de álcool no sangue negativa (N = 236) e devidamente analisados sobre o ponto de vista toxicológico. O grupo estudo, foi constituído por quinhentos e trinta casos registados com uma taxa de alcoolémia superior a 0,5g/L. A este grupo, foram retirados sessenta e dois indivíduos, por apresentarem outras drogas de adição na urina, evitando a interferência de um viés de amostragem, ficando quatrocentos e sessenta e oito (N = 468). Este grupo de estudo ainda foi dividido em dois: um, com taxa de alcoolémia menor ou igual a 0,5g/L (N = 368), GE1 e não envolvido em acidentes de viação, e outro com taxa de alcoolémia superior a 0,5g/L (N = 100), GE2, que se encontravam dentro dos indivíduos que estavam envolvidos em acidentes de viação.

A metodologia laboratorial utilizada para o doseamento do CDT foi por “high-performance liquid chromatography” (HPLC) e tomados os devidos cuidados na manipulação e conservação das amostras biológicas. Adoptaram um *cut-off* de 1,9% para o CDT, de acordo com a experiência descrita pelos autores Delange e Buyzere, 2009 e Kenan, Husand e Helander (2010).

Calcularam o intervalo de confiança para 95% nos dois grupos e verificaram uma distribuição geométrica para ambos os grupos, em que o range do CDT no Grupo controlo variou entre 0,34% e 1,93%, confirmando o *cut-off* de 1,9% reportado na bibliografia, e no Grupo estudo obtiveram um range entre 0,1% e 14,57%.

Contudo, os autores para uma melhor visualização dos resultados ao dividirem o grupo estudo em GE1 e GE2, conseguiram demonstrar melhor a sua teoria de que o CDT é um biomarcador de alcoolismo crónico e que pode ser utilizado no controlo e monitorização do risco dos acidentes de viação.

Calcularam também a média do valor do CDT do grupo estudo GE2 ( $\geq 0,5\text{g/L}$  de alcoolémia) e verificou-se que foi o dobro da média do grupo controlo, respectivamente  $G2 = 2,56\%$  e grupo Controlo = 1%. No entanto, a média do grupo de estudo GE1 ( $\leq 0,5\text{g/L}$  de alcoolémia) foi muito semelhante à do grupo controlo, respectivamente  $G1 = 1,06\%$  e  $G\text{Cont} = 1\%$ .

Compararam a diferença das médias para testarem a hipótese nula, verificando o grau de significância. A comparação das médias do grupo controlo e do grupo estudo1,  $GC/GE1$  e do grupo controlo Controlo e grupo estudo2,  $GC/GE2$ , apresentaram respectivamente um “*p-value* = 0,158” e “*p-value* =  $\leq 0,001$ ”, o que significa que a diferença das médias entre estes dois grupos é estatisticamente significativa entre o grupo controlo e o grupo GE2, que apresentava uma taxa de alcoolémia maior que  $0,5\text{g/L}$ , e tendo havido também uma correlação positiva entre os valores elevados do CDT e a taxa de alcoolémia.

Este resultado vem comprovar e responder à pergunta de investigação formulada neste trabalho, de que o biomarcador CDT poderá ser utilizado para controlo e monitorização dos doentes alcoólicos, face à legislação actual em Portugal.

Convém realçar que estes autores foram mais longe, ao realizaram o estudo em condutores rodoviários (grupo estudo), sob a influência de álcool superior a  $0,5\text{g/L}$ , para comprovarem que os valores elevados do CDT aumentam o risco associado a acidentes. Ao distribuírem os resultados por categorias de valores do CDT, entre os

grupos GE1 e GE2, verificaram que os resultados deste biomarcador tem uma dose-resposta significativa com um *p-value* entre os referidos grupos e propuseram a alteração do “*cut-off*” de 1,9% referido na bibliografia pesquisada à época, para 1,7%.

Também calcularam o modelo de regressão linear para as co-variáveis idade e sexo, para avaliarem a dose-resposta do CDT ao risco de acidentes rodoviários entre o GControlo e o G1 e entre o GControlo e o G2 e verificaram que houve total ausência de poder significativo do efeito dose-resposta do CDT para aquelas co-variáveis no primeiro, mas que no segundo, houve significado da dose-resposta dos valores do CDT.

Dividiram também o grupo estudo e o grupo controlo, em cinco classes e verificaram que o Grupo G1 ( $\leq 0,5\text{g/L}$  de alcoolémia) representava 60,9% dos casos estudados e observaram que a percentagem de distribuição foi constante nos primeiros quatro grupos e no quinto grupo do G1 não teve significado, ( $q^2 = 5,91$  e *p-value* = 0,21).

Mas quando realizaram a mesma análise dividindo em cinco classes de distribuição para o grupo controlo e o grupo G2 ( $\geq 0,5\text{g/L}$  de alcoolémia), verificaram significado estatístico com um ( $q^2 = 123$  e *p-value* < 0,001). Perante esta análise, os autores, afirmam que ao considerar-se o risco de acidentes rodoviários com teor de álcool acima de  $\geq 0,5\text{g/L}$ , deve-se concluir que existe um efeito dose-resposta do CDT.

Face a estes resultados, os autores deste estudo afirmam que o CDT pode ser utilizado como biomarcador específico do alcoolismo crónico, mas também propuseram que o CDT poderá ser utilizado para avaliar o risco dos acidentes rodoviários em sujeitos sob o efeito de alcoolémia, e propuseram uma diminuição do *cut-off* do CDT de 1,9% para 1,7%, com o objectivo de não perderem falsos negativos.

#### **4.1.2 Artigo de Maenhout *et al.* (2014) Nº 41 desta RS**

Este estudo prospectivo foi realizado entre 2009 e 2013, com o objectivo de investigar a utilização de um biomarcador de alcoolismo para prevenção da reincidência de condução sob alcoolémia, em infractores já previamente condenados na Bélgica.

A amostragem foi randomizada, a partir de indivíduos que já tinham sido notificados por terem conduzido sob o efeito de álcool e por isso lhes tinha sido retirado a licença/carta de condução.

Foi um estudo realizado com uma amostra de 517 indivíduos infractores sob o efeito do álcool e que foram admitidos no programa de concessão de licenças de motoristas sob o controlo do Instituto Belga para a segurança no trânsito em 2009.

O estudo realizou-se durante três anos e foi dinâmico para cada condutor, o que significou que cada indivíduo foi observado várias vezes durante aquele tempo.

As amostras iniciais de sangue dos infractores, foram recolhidas e analisadas em duplicado para o doseamento do CDT,  $\delta$ -GT ALT, AST, (soro) e MGV (anticoagulante Etilenodiamino tetracético tripotássico, EDTAK3). Catorze condutores foram eliminados do estudo, por possuírem a variante de anomalia genética da transferrina, ficando quinhentos e três casos para a amostra do estudo. No seio destes, foram seleccionados cento e oito casos de condutores reincidentes, em condução sob o efeito de álcool, para o subgrupo estudo, que tinham sido presos pela subsequente repetição de infractores, durante aquele período de três anos.

O critério da legislação Belga para condução rodoviária é limitado a partir de  $\geq 0,5\text{g/L}$  de alcoolémia. Os condutores do grupo controlo não se incluíram nestes critérios e representaram os restantes trezentos e noventa e cinco indivíduos.

Os parâmetros analíticos do CDT,  $\delta$ -GT ALT, AST foram quantificados segundo os métodos da *International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC). O CDT foi determinado por electroforesede de microcapilaridade de zona (EMCZ).

As variáveis introduzidas foram os resultados dos testes laboratoriais referentes às amostras de sangue recolhidas aos condutores, após condução e detenção sob a influência de álcool.

Os autores realizaram testes de regressão linear, introduzindo os resultados por diferentes ordens de lançamento dos mesmos, para verificarem qual das variáveis tinha mais influência na análise dos dados e verificaram que não havia interferência.

Foi realizado a regressão linear para os diferentes co-variáveis dependentes, nos condutores reincidentes sob o efeito do excesso de álcool, utilizando os resultados dos parâmetros laboratoriais (CDT,  $\delta$ -GT ALT, AST, MGV) e também o sexo e idade.

Calcularam o índice de recidiva em condutores sob efeito do álcool (ROAD) durante os três anos do estudo e foi apresentado como índice de recidiva (IR) ( $\text{index ROAD} = \text{exposição (IR)} / [1 + \text{exposição (IR)}]$ ).

Para minimizar as variáveis incluídas, a fim de simplificar a equação de regressão, foi realizada uma redução de dados por análise de componentes principais e, como resultado, a actividade AST sérica foi removida da análise, devido à alta correlação ( $R^2$  Coeficiente de Pearson = 0,75), com a actividade sérica de ALT.

O Teste de Wald também foi utilizado para avaliar a contribuição de cada variável individual para o modelo. As variáveis foram introduzidas na equação de regressão, quando a probabilidade (P) foi  $< 0,10$ . Uma variável foi removida da equação, quando  $P > 0,05$ .

Adicionalmente, foi realizada uma análise de regressão logística nos dados dicotomizados para avaliar os limites de decisão aplicados em rotina para cada biomarcador indirectos de álcool. Estes últimos foram baseados nos limites superiormente aceites internacionalmente de 97,5% (distribuição gaussiana), para cada parâmetro laboratorial: nos homens, 1,6% para o CDT, 61U/L para a  $\delta$ -GT, 37U/L para a AST, 40U/L para a ALT e 96,4ft (fento litro) para o MCV, e nas mulheres, 1,6% para o CDT, 36 U/L para a  $\delta$ -GT, 31 U/L para a AST, 31 U/L para a ALT e 96,4ft para o MCV.

Para comparação entre os diferentes critérios de classificação, estes autores construíram gráficos para os parâmetros laboratoriais CDT, MGV, GGT, AST, ALT e o índice (index ROAD), durante um período de três anos, baseado em quinhentos e três observações e compararam o comportamento das curvas entre o grupo controlo e grupo estudo. Verificaram que o parâmetro laboratorial com valores mais próximos do índice ROAD, era o valor do CDT (figura 2 deste artigo).

A característica da área abaixo da curva (AUC), apresentou 0,68 para o CDT, o que foi significativamente alto segundo os autores, com ( $p < 0,001$ ), do que os valores da AUC para a (ALT: 0,50; AST: 0,46), GGT (0,55) e MCV (0,55). Quando calculado o índice ROAD, para cada indivíduo, o valor de AUC referente ao CDT obtido, ainda foi mais alto (0,71).

Os valores comparados na curva predictiva da reincidência, durante aqueles 3 anos, fixando a especificidade de 75%, obtiveram uma sensibilidade de 60% para o CDT, enquanto para o índice ROAD, foi de 65%. Uma avaliação da sensibilidade revelou uma melhora significativa da classificação em condutores com 40 anos ou menos, ( $AUC_{ROAD}$ : 0,74 versus  $AUC_{\%CDT}$ : 0,69;  $p < 0,001$ ).

As curvas de Kaplan-Meier foram construídas para avaliar a reincidência de conduzir com alcoolémia superior a 0,5g/L e os diferentes grupos foram comparados através do

teste de *log-rank*. Todos os valores de *p* foram bi-caudais e o período de observação foi de vinte e quatro meses, após conclusão de um programa de re-concessão de licenças de condução de um ano (tempo total de observação foi de três anos).

Os Testes de U de Man-Whitney foram usados para comparar os valores médios dos biomarcadores entre os diferentes subgrupos. Os resultados foram expressos em medianas e interquartis e o índice de recidiva dos indivíduos embriagados (índice ROAD), foi de  $\geq 25\%$  no 3º quartil, distinguindo-se do dos indivíduos com um risco intermédio de recidiva de  $16\% \leq \text{índice ROAD} < 25\%$  no 2º quartil e um baixo nível de risco de recidiva  $< 16\%$  no 1º quartil:  $P < 0,005$ .

Os autores desta publicação compararam os valores das medianas entre o grupo com recidiva de embriaguez e o grupo controlo, para os valores da  $\delta$ -GT, ALT, AST, MCV, %CDT e índice ROAD e verificaram que nestes dois últimos as diferenças foram estatisticamente significativas, ( $P < 0,001$ ) quando comparados com os indivíduos que tiveram apenas uma infracção na condução sob o efeito do álcool durante aquele período de 3 anos.

Embora estes autores não tenham referido a média de cada parâmetro bioquímico no texto, tiveram que a ter calculado para determinar o “*p-value*”, referindo a mediana, que também é uma medida de tendência central, o que nos poderá dar uma ideia da grandeza deste valor em relação às médias do CDT, na publicação anterior e na seguinte.

Compararam também a diferença das médias para testarem a hipótese nula e verificaram o grau de significância. Por comparação destas médias entre o grupo controlo/grupo estudo, apresentaram respectivamente um “*p-value*  $< 0,001$  para o CDT,  $< 0,01$  para a  $\delta$ -GT e  $< 0,05$  para a ALT, o que significa que a diferença das médias entre os dois grupos, foi estatisticamente significativa, ( $< 0,05$ ) para estes parâmetros analíticos.

Calcularam a regressão binária logística, ajustada para os 95% de significância, para o CDT, à  $\delta$ -GT, à ALT e o sexo, sendo o do CDT o que apresentou maior significado, OR = 2,17.

Criaram também um modelo matemático, calculando um índice predictivo da reincidência de condução sob embriaguez, incluindo o CDT, a  $\delta$ -GT, a ALT e o sexo, cuja fórmula se refere abaixo:



$$IP = 0,776 \times \ln [CDT\%] + 0,376 \times \ln [\delta\text{-GT U/L}] - 0,568 \times \ln [ALT \text{ U/L}] + 0,914 [\text{sexo}]^3 - 1,967$$

O CDT > 1,6% foi o único predictor significativo de reincidência de condução sob efeito de embriaguez, gerando um *odds-ratio* de 4,02 (2,55-6,33) ajustado aos 100% e de 2,17 (1,60-2,96) ajustado aos 95%. Para este grau de significância, estes autores não encontraram *odds-ratio* significativos para a  $\delta$ -GT [1,02 (0,56-1,83)], ALT [1,36 (0,67-2,64)] e MGV [1,34 (0,80-2,26)].

#### 4.1.3 Artigo de Reccia *et al.* (2017) Nº 47 desta RS

Quantificaram o CDT em novecentos e noventa e três casos recrutados pelo Instituto de Toxicologia de Nápoles numa amostragem randomizada a partir da população de Nápoles e após retirarem cerca de 0,4% com anomalias genéticas, obtiveram quinhentos e setenta indivíduos que consumiam álcool com outras drogas de adição ou que se encontravam a fazer a terapia de destoxificação, entre fevereiro de 2013 e Maio de 2015 e constituindo estes, o grupo estudo. O diagnóstico foi realizado através de parâmetros laboratoriais e de imagiologia por especialistas.

Fora destes, foram recrutados também de forma randomizada, quatrocentos e vinte e três indivíduos que tinham realizado a quantificação do CDT como exigência legal para puderem adoptar crianças, usar arma, fazerem parte de competições públicas ou outro tipo de emprego público, exigido pela lei italiana e constituíram o grupo controlo.

Os autores descrevem o doseamento do CDT por cromatografia líquida, como metodologia laboratorial eleita para a quantificação, o que está dentro dos critérios aprovados pelo CDCP dos USA para o diagnóstico (Schenllenger *et al.*, 2017). Também descreveram os resultados de cada grupo, por média em cada ano, mínimos e máximos e o *p-value* que foi < 0,001 nos dois grupos, considerando a diferença estatisticamente significativa.

Os valores de CDT revelaram diferenças significativas entre o grupo estudo e o grupo controlo, sendo a média para os anos em que decorreu o estudo (2012, 2013 e 2014) respectivamente, 1,90%, 1,82% e 2,36% no grupo de alcoólicos e de 0,95%, 1,2% e 0,98% no grupo controlo.

A média dos valores do CDT durante aqueles três anos foi de 1,04% no grupo controlo e de 2,02% no grupo estudo respectivamente e com  $p < 0,01$  e os autores utilizaram o *Test T-Student*, para avaliarem o grau de significância estatística.

De forma a facilitar a leitura e interpretação dos resultados desta amostra, vai ser apresentado um quadro com os dados extraídos destas três publicações que constituíram a amostra deste estudo de revisão sistemática da literatura, sobre a efectividade do CDT como biomarcador de alcoolismo crónico.

Tabela 6 – Resultado da amostra deste estudo

Título	Tipo Estudo	Nº Grupo Controlo	Nº Grupo Estudo	Biomarcador CDT	Média	Mediana	Desvio Padrão	Odds Ratio	p -value
<b>Nº 37 - "First Objective Association between elevated CDT concentration and alcohol-related traffic accidents", (Bortolli et al, 2015) Itália</b>	Estudo Prospectivo	N = <b>236</b> (Etanol negativo, no sangue e urina)	N = 530-(62 excluídos p/drogas na urina) = <b>468</b>	GEst: G1-etanol ≤ 0,5g/L) = <b>368</b> ; GE2-etanol ≥ 0,5g/L) = <b>100</b> ; GCont: = <b>236</b> Met Lab = <b>EMCZ</b>	CDT GE1 = 1,06% GE2 = 2,56% G Cont = 1%	CDT GE1 = 1,03% GE2 = 1,46% GCont = 0,99%	CDT GE1= 0,52% GE2 = 2,76%  GCont = 0,27%	GE1/GC = 4,56 GE2(36)/GC = 132 GE/GC = 23,8  Cut-off = 1,90	G1/GC = 0,158; G2/GC ≤ 0,001 GE/GC ≤ 0,001
<b>Nº 41 - "Of Alcohol-impaired Driving (ROAD) study", (Maenhout et al., 2014) Bélgica</b>	Estudo Prospectivo e randomizado	N = <b>395</b>	N = 517 - (14 excluídos c/ anomalia genética = 503-395 = <b>108</b>	Grupo Estudo: <b>108</b> Grupo Controlo: <b>395</b> Met Lab = <b>HPLC</b>	NR	CDT GEst= 1,9% G Cont = 1%	NR	GE/GC = 2,24  Cut-off = 1,60	≤ 0,001
<b>Nº 47 - "Clinical determination of CDT in alcohol addicts: a random sample of the general population in Napoles, Italy", (Reccia et al., 2017)</b>	G Controlo, e Grupo estudo randomizado, mas casos G Est, sob terapêutica	N = <b>423</b>	Após excluírem 0,4% casos c/anomalia genéticas <b>N = 568</b>	Grupo Estudo: <b>568</b> Grupo Controlo: <b>423</b> Met Lab = <b>HPLC</b>	CDT GEst= 2,02% GCont=1,04%	NR	NR	NR  Cut-off = 1,90	≤ 0,01

Fonte: Elaboração Própria. Legenda: Met Lab – Metodologia Laboratorial; NR – não referenciado no texto

## 4.2 Discussão dos Resultados

Após extracção dos dados sobre os resultados obtidos, referentes às três publicações que constituíram a amostra deste estudo de RS, verificou-se que os autores realizaram abordagens e desenhos do estudo de forma diferente, para avaliarem o grau de efectividade do CDT como biomarcador de alcoolismo crónico.

Esta situação poderá ser considerada uma mais valia, uma vez que permite analisar a efectividade do CDT como biomarcador de alcoolismo crónico sob diferentes perspectivas da realidade dos doentes.

No primeiro artigo da amostra desta RS (Nº 37), os autores realizaram um estudo prospectivo comparando apenas os valores do CDT num grupo de indivíduos com alcoolémia superior a 0,5g/L com o grupo controlo, para verificarem qual a taxa de acidentes rodoviários e da recidiva dos condutores sob o efeito de álcool na região de Verona (Itália), de Bortollotti *et al.*, (2015).

No segundo (Nº 41), os autores utilizaram para o estudo como biomarcadores do alcoolismo, o CDT, a AST, ALT, MCV e a  $\delta$ -GT e determinaram os valores daqueles, durante três anos de forma dinâmica, comparando com um grupo controlo, calculando um índice predictivo de recidivas, numa amostra randomizada em condutores da Bélgica (Maenhout *et al.*, 2013).

No terceiro artigo (Nº47), os autores realizam uma amostragem randomizada para ambos os grupos, estudo e controlo, durante três anos, mas os indivíduos do grupo estudo encontravam-se sob efeito de destoxificação, o que provavelmente enviesou os resultados do estudo. Determinaram apenas os valores do CDT em ambos os grupos e foi realizado também em Itália, (Nápoles), de Reccia *et al.* (2017).

No primeiro artigo o autor foca-se apenas no estudo do biomarcador CDT em ambos os grupos, controlo e estudo, seleccionando os casos do grupo estudo a partir de indivíduos infractores pela lei Italiana, que foram condenados por conduzirem sob o efeito do álcool. Este foi dividido ainda em dois: um em que os indivíduos apresentaram uma alcoolémia superior a 0,5g/L (GE2) e outro com concentração inferior a 0,5g/L, (GE1).

Esta divisão poderá ser justificada, uma vez que em Itália onde se realizou o estudo, assim como na maioria dos países da Europa, tem sido considerada infracção na condução, quando o indivíduo apresenta uma alcoolémia acima de 0,5g/L. Assim os

autores conseguem evidenciar mais o *oddes-ratio*, entre grupo controlo e subgrupo estudo GE2, onde o CDT nesta análise, apresentou um (*oddes-ratio* = 123), enquanto comparando o total de casos do grupo estudo com o grupo controlo, apresentou um valor mais baixo para o (*oddes-ratio* = 23,8), onde incluíram todos os indivíduos com alcoolémia inferior a 0,5, inclusive os que não apresentavam alguma alcoolémia entre 0 e 0,5g/L.

Estes autores utilizaram um *cut-off* de 1,9% para esta análise e verificaram que o CDT foi efectivo como biomarcador de alcoolismo na dose resposta aos acidentes rodoviários com valores até 1,9%. No entanto, acima deste valor não apresentou aumento significativo neste estudo, após distribuição em cinco grupos, e afirmam que este facto pode estar relacionado com doses de tolerância ao álcool em fase de dependência grave.

Mas se utilizassem um *cut-off* de 1,8% para o CDT, nesta análise dos mesmos dois grupos, como o autor descreve na discussão do estudo, o *oddes-ratio* subiria para (OR = 142).

Neste estudo, os resultados do CDT não variaram quando a regressão logística foi aplicada às co-variáveis, sexo e idade.

O *p-value* entre o grupo estudo e o grupo controlo foi de ( $p \leq 0,001$ ), o que estatisticamente é significativo para o CDT, indicando que poderá ser um efectivo biomarcador de alcoolismo crónico para diagnóstico e acompanhamento dos doentes alcoólicos.

Os autores também afirmaram no texto que o CDT é o biomarcador mais utilizado na maioria dos países da Europa para o diagnóstico do alcoolismo crónico, o que também já foi encontrado na bibliografia desta RS, como se evidenciou na Tabela nº1.

Estes autores concluíram no seu estudo que o *oddes-ratio* concedeu a veracidade de uma associação entre o CDT e o risco de acidentes rodoviários sob consumo de álcool, mas um CDT elevado nem sempre estava associado como predictivo futuro de acidentes rodoviários, pois há que considerar os cerca de 0,4% de casos em que o CDT apresenta valores elevados em indivíduos com anomalia genética da transferrina, devido a factores hereditários.

Os autores do segundo artigo, Maenhout *et al.* (2013), utilizaram os valores dos parâmetros laboratoriais obtidos nos indivíduos da amostragem, como variáveis dependentes, (CDT, a  $\delta$ -GT, a AST, a ALT e o MCV), comparando-os entre o grupo estudo e o controlo e verificaram que o CDT no grupo estudo, foi o biomarcador que

apresentou maior diferença de valores, respectivamente, (GE: 0,9 - 2,8 e GC: 0,8 - 1,5), como pode ser verificado na tabela 2 desta publicação.

Aplicando as regras de validação técnica laboratorial em rotina, para a distribuição Gaussiana de 97,5% nos resultados laboratoriais, com um *cut-off* de 1,6% para o CDT, este biomarcador de alcoolismo crónico foi o único predictor significativo para a recidiva alcoólica, com um *odds-ratio* de 4,02 (2,55 – 6,33).

Estes autores criaram também no seu estudo um modelo matemático (índice predictivo – *index ROAD*), para a recidiva de alcoolémia nos condutores rodoviários, ao introduzirem os valores do CDT, da  $\delta$ -GT, da ALT e a co-variável sexo na referida fórmula, pelo facto de terem encontrado um  $p < 0,05$ , para estas variáveis na regressão logística das variáveis, deixando de fora os valores do MCV e da AST por não apresentarem resultados significativos para o coeficiente de  $p > 0,05$  no seu estudo.

Contudo estes autores com um *cut-off* de 1,6% para o CDT, não encontraram *odds-ratio* significativo, na análise individual das variáveis,  $\delta$ -GT, [1,02 (0,56 – 1,83)], ALT [1,36 (0,67 – 2,64)] e MCV [1,34 (0,80 – 2,26)].

Além de que estes autores justificaram com a literatura a fraca importância de considerarem os valores da AST na análise estatística do estudo, por encontra-se em vários órgãos do corpo como fígado, coração, músculo, rim e cérebro, e por este motivo não é específica do alcoolismo crónico (Halvorson *et al.*, 1993).

Segundo estes autores também quando os valores da  $\delta$ -GT e/ou do MCV são utilizados sozinhos na prática clínica, para o diagnóstico do alcoolismo crónico, podem originar falsos diagnósticos de alcoolismo, uma vez que tanto a actividade da  $\delta$ -GT como do MCV podem estar elevados em patologias diversas, como pancreatites ou doenças da próstata, no primeiro e doenças hematológicas no segundo, referiu Conigrave *et al.* (2003), facto que foi justificado com bibliografia, no capítulo da Introdução deste trabalho.

Estes autores provaram que os parâmetros ALT, AST e MCV, quando introduzidos numa análise de regressão linear dicotomizada de variáveis, a sua contribuição para o índice predictivo (*index ROAD*) da recidiva dos condutores rodoviários sob alcoolémia, não apresentava significado estatístico e desaparecia completamente o valor do *index ROAD*.

No entanto demonstraram através da análise Kaplan-Meier, que ambos CDT e *index ROAD*, foram capazes de distinguir os doentes alcoólicos com baixo e alto risco de

recidiva, figura 1 do referido artigo e ao introduzirem na fórmula matemática a variável sexo, a  $\delta$ -GT e a ALT, o índice ROAD, apresentava valores significativos, distinguindo o grupo estudo do grupo controlo.

Quando calculado o índice ROAD para cada individuo do estudo, a área abaixo da curva (AAC) com recidiva dos indivíduos alcoólicos durante os três anos do estudo, o valor de CDT foi de 0,68%, com significado estatístico elevado, (Coeficiente de Pearson menor que 0,001), apesar do índice ROAD ter apresentado o valor 0,71, tornando ambos significativos em relação aos valores da AST, ALT,  $\delta$ -GT e MCV, respectivamente, 0,50, 0,46, 0,55 e 0,55, concluindo-se que a %CDT apresentou uma sensibilidade de 60% e índice ROAD de 65%, embora alguns condutores embriagados pudessem ficar fora do índice predictivo, nomeadamente aqueles que se encontravam numa fase de grande tolerância ao álcool (ver figura1 do referido artigo).

Os autores revelam a importância de os sistemas de saúde terem várias ferramentas para detectar e diagnosticar este tipo de doentes, pois acarretam grandes custos para os sistemas com as suas co-morbilidades, conseguindo passar imunes e nalguns casos, não serem mesmo detectados.

O índice ROAD calculado pelos autores deste estudo, demonstrou através da análise estatística dos dados, que aquele índice e o CDT são os parâmetros mais significativos para monitorizar a recidiva de doentes alcoólicos, quando comparados com outros biomarcadores indirectos como a AST, ALT,  $\delta$ -GT e MCV.

Concluíram neste estudo, que o índice ROAD tendo em conta os valores do CDT, da  $\delta$ -GT, da ALT e do sexo, era uma boa ferramenta de detecção dos indivíduos alcoólicos crónicos, mas o CDT sozinho não apresentava valores significativos de modo a puder ser utilizado no diagnóstico dos doentes alcoólicos crónicos.

Os autores do terceiro artigo Reccia *et al.* (2017), utilizaram apenas o biomarcador CDT que foi parametrizado durante três anos (2013-2015) e verificaram que a média do grupo controlo ao longo dos três anos, manteve-se em cerca de 1%, enquanto a média do grupo estudo foi cerca de 2% e foi aumentando ao longo do estudo, atingindo um valor de CDT de 2,36% em 2015.

Os autores deste estudo, referem que a explicação desta situação, deve-se ao facto que no início do estudo, os casos do grupo estudo se encontravam sob terapêutica destoxicante e por isso os valores do CDT podiam ter sido mais elevados neste grupo. Sugerem por isso, que o *cut-off* do CDT deve ser diminuído de 1,9% para mais baixo, de modo a evitar a perda dos falsos negativos no diagnóstico clínico.

Aliás tanto Bortolli *et al.* (2015), como Maenhout *et al.* (2013), propõem nas conclusões dos seus estudos, uma diminuição do *cut-off* do CDT para 1,7 e 1,6 respectivamente, no sentido de evitar perder os casos de alcoólicos crónicos com maior tolerância e dependência ao álcool.

Reccia *et al.* (2017) refere ainda, que o facto dos doentes do grupo estudo se encontrarem sob o efeito de destoxificação alcoólica, os valores do CDT caíram em cerca de 30% na primeira fase do estudo e ainda caíram mais na fase final.

A ingestão de terapêutica destoxificante pelo grupo estudo, pode ter enviesado os resultados do estudo e ter diminuído os valores do CDT, que poderiam ter sido ainda mais elevados. Contudo, este autor não referiu qual foi a terapêutica administrada aos doentes durante o estudo. No entanto, realça-se que o acamprosato não interfere na quantificação do CDT, segundo um estudo randomizado por Geelings P. J., Ansoms C. e Brink W., (1997), em indivíduos alcoólicos da Holanda, Bélgica e Luxemburgo.

Por outro lado, o facto de um doente não poder estar sem terapêutica aquando diagnosticado e monitorizado, só porque está a ser submetido a um estudo de investigação, pode ser um risco para o doente e por isso torna-se difícil estes estudos serem realizados na prática clínica, com rigor na evidência estatística dos mesmos.

De qualquer forma, estes autores concluíram que o CDT é um biomarcador específico e sensível, apesar dos doentes estarem sob o efeito terapêutico de destoxificação, os valores do CDT, ainda foram mais elevados no grupo estudo do que no grupo controlo, podendo ser considerado um bom biomarcador para diagnosticar e monitorizar os alcoólicos crónicos, mesmo sob influência terapêutica, apresentando significado estatístico dos resultados.

É de realçar que o estudo de Bortolli *et al.* (2015) apresentou uma média para o CDT muito semelhante ao estudo de Reccia *et al.* (2017), respectivamente 1% e 1,04% nos grupos controlos, no entanto o estudo de Maenhout *et al.* (2013), não apresentando o valor da média, apresentou o valor da mediana de 1%, que é uma medida também de tendência central, evidenciando os valores dos grupos controlos muito semelhantes nos três estudos.

Os valores das médias do CDT nos grupos estudo de Bortolli *et al.* (2015) e de Reccia *et al.* (2017), foram respectivamente 2,56% no primeiro e 2,02% no segundo, sendo compreensível o menor valor da média encontrado neste, uma vez que o Grupo estudo encontrava-se submetido a terapêutica destoxificante.



O desvio padrão para o biomarcador CDT só foi apresentado no estudo de Bortolli *et al.* (2015), com valores no GE2 de 2,76% e no grupo controlo de 0,27%, como se pode verificar ser notória a diferença de valores entre estes os dois grupos.

O *oddes-ratio* nos estudos de Bortolli *et al.* (2015) e no de Maenhout *et al.* (2013), foram de 23,8 no primeiro e de 2,24 no segundo, o que pode ter influenciado os resultados pela selecção da amostragem do grupo controlo com teste de *screening* prévio no primeiro estudo, enquanto no segundo, a amostragem foi randomizada para ambos os grupos, conduzindo a valores mais baixos de *oddes-ratio*, sendo que a análise de regressão logística tem um papel de medição da magnitude das associações entre variáveis na estimação do *oddes-ratio*.

Testando a hipótese nula de não existência de diferenças entre o grupo controlo e grupo estudo versus hipótese alternativa de existência de diferenças, rejeitando-se a hipótese nula a favor da alternativa, conclui-se que existiram diferenças estatisticamente significativas nos três estudos entre grupos estudo e controlos, apresentando nos artigos de Bortolli *et al.* (2015) e Maenhout *et al.* (2013) um *p-value* menor a 0,001 e no estudo de Reccia *et al.* (2017), um *p-value* menor a 0,01, sendo nos três estudos o *p-value* < 0,05, que corresponde o nível de significância exactamente complementar do intervalo de confiança de 95%, em conformidade com P. Aguiar (2007, p.118), ou seja, estatisticamente significativo.

Estes resultados, vêm responder à pergunta de investigação elaborada neste estudo de RS, no capítulo da Introdução, em que se questionou se o CDT podia ser um biomarcador efectivo de monitorização dos alcoólicos crónicos.

## 5. Conclusões, Limitações e Pistas Futuras

### 5.1 Conclusões

No processo de análise sistemática da literatura, verificou-se encontrar muito poucos estudos nas três bases de dados consultadas (*PubMed*, *Scopus* e *Web of Science*), que obedecessem aos critérios de análise científica adaptados do PRISMA statement.

Após uma adaptação dos respectivos critérios desta ferramenta, resultou numa amostra de apenas três publicações, revelando existirem grandes falhas de delineamento dos estudos, nomeadamente, em vieses de amostragem, e consequentemente pouca robustez na evidência estatística dos resultados, como pode ser comprovado pela aplicação dos critérios de exclusão na amostragem e selecção dos artigos, no capítulo da Metodologia deste estudo e posterior validação dos mesmos através da ferramenta GRADE.

Enquanto os artigos de Bortolotti *et al.* (2015) e o de Reccia *et al.* (2017) estudam apenas o biomarcador CDT, o autor Maenhout *et al.* (2013), realizou um estudo onde contemplou outros parâmetros bioquímicos, como a  $\delta$ -GT, o MCV, a AST e a ALT e conseguiu demonstrar o baixo valor preditivo destes isolados, para o diagnóstico clínico dos doentes alcoólicos crónicos.

Maenhout *et al.* (2013), valorizou ainda a co-variável sexo, o que em muitos estudos sobre o alcoolismo, tem sido referenciado como factor que influencia a análise estatística dos resultados, uma vez que na maioria dos estudos sobre este tema, verifica-se uma prevalência maior do sexo masculino, sobre o feminino.

Assim, o autor Maenhout *et al.* (2013) demonstrou que o valor do biomarcador CDT juntamente com a co-variável  $\delta$ -GT, ALT e sexo, utilizando uma fórmula predictiva (índice ROAD), tem fundamentação significativa a utilização do CDT como biomarcador, para o diagnóstico dos doentes alcoólicos crónicos, em recidiva na condução rodoviária.

Contudo este índice ROAD de Maenhout *et al.* (2013) demonstrou que o CDT sozinho não tem significado, apesar dos autores Bortolotti *et al.* (2015) e o de Reccia *et al.* (2017), demonstrarem que as diferenças entre os grupos estudo e controlo apresentavam valores estatisticamente significativos com um *p-value* menor a 0,001 no primeiro e menor a 0,01 no segundo.

Nestes três estudos, os autores também concluíram, que o CDT enquanto parâmetro sozinho, pode ser utilizado como biomarcador de alcoolismo crónico, sendo mais fiável

do que os outros biomarcadores indiretos de alcoolismo utilizados sozinhos, como a  $\gamma$ -GT, a AST, a ALT e o MCV.

Poderá concluir-se com este estudo, que o CDT é um biomarcador de alcoolismo crónico com utilidade para o *screening* e monitorização dos doentes alcoólicos e pode ser introduzido no sistema de saúde, como um parâmetro de mais valia para o acompanhamento daqueles doentes, desde que devidamente interpretado (valorizando apenas as frações asialo, diasialo e monosialo), por estas três razões:

- 1º - É um biomarcador de alcoolismo crónico específico
- 2º - Já está validado pelo CDCP, para utilização no diagnóstico clínico;
- 3º - A sua utilização no diagnóstico e monitorização do alcoolismo crónico, poderá originar “ganhos em saúde”, tanto para o doente, como para o sistema.

## **5.2 Limitações do estudo**

Em termos de limitações deste estudo cumpre salientar por um lado, a escassez de artigos científicos sobre a temática em estudo em conformidade com os critérios definidos, e por outro, a grande divergência de abordagens metodológicas e muito a falta de evidência estatística.

Apesar do idioma predominante em publicações científicas na área da saúde, ser o Inglês, o facto dos dados terem sido só pesquisados em Português e Inglês, pode ter limitado o acesso a outras bases de dados, noutras línguas.

Outro facto importante foi de os autores desta amostra de três artigos, não mencionarem qual o tipo de terapêutica a que estiveram submetidos os doentes do grupo estudo, ficando-se a desconhecer qual a interferência da mesma, sobre os valores obtidos do CDT e consequentemente sobre os resultados estatísticos.

Outra limitação não menos importante, foi o facto não ter sido realizada a pesquisa do CDT em conjunto com outros biomarcadores de fibrose (ácido Hialurónico) e de lesão hepática (alfa-L-fucosidase), com análise de custos, no sentido de criar evidência económica, com a recidiva destes doentes.

Por último, não ter sido determinado os custos dos meios complementares de diagnóstico utilizados no diagnóstico dos alcoólicos crónicos com recidiva em Portugal.

### **5.3 Contributos e Pistas Futuras**

Relativamente, a pistas futuras considera-se pertinente futuras investigações realizadas na pesquisa sobre a avaliação económica da utilização do CDT quantificado pelas duas tecnologias laboratoriais, com o objetivo de evidenciar qual a metodologia laboratorial com menor custo para ser utilizada no SNS, uma vez que um CDT quantificado por HPLC, tem um custo muito mais elevado, do que quantificado por EMCZ, sendo esta metodologia menos morosa e menos dispendiosa.

Sob o ponto de vista económico, seria interessante a utilização do CDT em conjunto com o AUDIT, criando uma árvore de decisão para o sistema de saúde e verificar qual o impacto económico, comparando durante um período de cinco anos antes da utilização do CDT no SNS e cinco anos depois à semelhança do estudo retrospectivo realizado por Kappor et al (2009).

Outra linha de pesquisa interessante e que se recomenda, reside no desenvolvimento de uma pesquisa do CDT em conjunto com outros biomarcadores de fibrose (ácido hialurónico) e de lesão hepática (alfa-L-fucosidase), no sentido de evidenciar o menor custo na utilização de pacotes mínimos de biomarcadores específicos mais direcionados para o diagnóstico do alcoolismo crónico e para a prevenção do cancro hepático e gástrico.

Por último, sugere-se que os valores dos meios complementares de diagnóstico da tabela que Regula os Preços das Instituições dos Serviços Integrados do SNS, sejam actualizadas de cinco em cinco anos, de forma a evitar desatualizações e custos desnecessários para o SNS.

## Referências bibliográficas

- ADÉS, J.; LEJOYEUX, M. - *Comportamentos alcoólicos e seu tratamento*. Lisboa: Climepsi Editores, 2006.
- AGUIAR, P. - *Estatística em investigação epidemiológica: SPSS guia prático de medicina*. Vila Franca de Xira: Climepsi Editores, 2007.
- ARADOTTIR, S. et al. - Phosphatidylethanol (PEth) concentrations in blood is correlated to reported alcohol intake in alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol*. 41 (2006) 431-437.
- ATKINS, D. et al. - Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal*. 328 : 7454 (2004) 1490-1494.
- BABOR, T. F. et al. - *AUDIT: the alcohol use disorders: guidelines for use in primary care*. 2nd. ed. Geneva : World Health Organization, 2001.
- BEAN, P. et al. - Semiautomated procedures for evaluation of carbohydrate-deficient transferrin in the diagnosis of alcohol abuse. *Clinical Chemistry*. 43 : 6 (1997) 983-989.
- BEARER, C. F.; BAILEY, S. M.; HOEK, J. B. - Advancing alcohol biomarkers research. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 34 : 6 (2010) 941-945.
- BORTOLOTTI, F. et al. - First objective association between elevated carbohydrate\_deficient transferrin concentrations and alcohol-related traffic accidents. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 39 :11 (2015) 2108-2114.
- CABEZAS, J.; LUCEY, M. R.; BATALLER R. - Biomarkers for monitoring alcohol use. *Clinical Liver Disease*. 8 : 3 (2016) 59-63.
- CONIGRAVE K. M. et al. - Traditional markers of excessive alcohol use. *Addiction*. 98 (2003) 31-43.
- CRUNELLE, C.L. et al. - Hair ethyl glucuronide as a biomarker of alcohol consumption in alcohol-dependent patients: role of gender differences. *Drug Alcohol Dependence*. 141 (2004) 163-166.

- CRUNELLE, C.L. et al. - Hair ethyl glucuronide and serum carbohydrate deficient transferrin for the assessment of relapse in alcohol-dependent patients. *Clinical Biochemistry*. 49 (2016) 554-559.
- DALLY, S. - Consequências somáticas des consumption à risques d'alcool. *Alcoologie et Addictologie*. 25 : 45 (2003) 225-245.
- DE BRUYNE, S. et al. - Infrared analysis of lipoproteins in the detection of alcohol biomarkers. *Clinical Chemistry Laboratory Medicine*. 55 : 6 (2017) 876-881.
- DECRETO-LEI N.º 106/2015. Diário da República. Série I. n.º 115 (2015 - 06-16) 3896 - 3897. Procede à primeira alteração ao Decreto-Lei n.º 50/2013, de 16 de abril, que estabelece o regime de disponibilização, venda e consumo de bebidas alcoólicas em locais públicos e em locais abertos ao público, proibindo a prática destas atividades.
- DECRETO-LEI N.º 11/93. Diário da República. Série I-A. n.º 12. (93-01-15) 129-134. Aprova o Estatuto do Serviço Nacional de Saúde.
- DECRETO-LEI N.º 97/98. Diário da República. Série I-A. n.º 91. (18-4-1998) 1709-1711). Estabelece o regime de celebração das convenções a que se refere a base XLI da Lei n.º 48/90, de 24 de Agosto - Lei de Bases da Saúde.
- DECRETO-LEI Nº 106/2015. Diário da República. Série I. n.º 115. (2015-06-16) 3896 - 3897. Procede à primeira alteração ao Decreto-Lei n.º 50/2013, de 16 de abril, que estabelece o regime de disponibilização, venda e consumo de bebidas alcoólicas em locais públicos e em locais abertos ao público, proibindo a prática destas atividades relativamente a menores de idade.
- DECRETO-LEI Nº 17/2002. Diário da República. Série I. n.º 19. (2012-01-26) 478 - 480. Aprova a orgânica do Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências.
- DELANGE J.R.; DE BUYZERE M.L. - Carbohydrate deficient transferrin and forensic medicine. *Clinica Chimica Acta*. 406 (2009) 1-7.
- DESPACHO N.º 6401/2016. Diário da República. Série II. n.º 94. (2016-05-16) 15239. Determina o desenvolvimento, no âmbito do Plano Nacional de Saúde, de programas de saúde prioritários nesta área.

- DILLIE, K. S. et al. - Cost-benefit analysis of a new alcohol biomarker, CDT, in a chronic illness primary care sample. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 29 : 11 (2005) 2008-2014.
- FAGAN, K. J. et al. - Diagnostic sensitivity of carbohydrate deficient transferrin in heavy drinkers. *BMC Gastroenterology*. 14 : 97 (2014) 1-6.
- FLATLEY, J. et al. - *Crime in England and Wales 2009/10*. London: Home Office Statistical Bulletins, 2010.
- FORTIN, M-F. - *O processo de investigação : da concepção à realização: o processo de investigação*. 2ª ed. Loures: Lusociência, 2000.
- FREEMAN, W. M.; VRANA, K. E. - Future prospects for biomarkers of alcohol consumption and alcohol-induced disorders. *Alcohol Clinical Exposure Research*. 34 : 6 (2010) 946-954.
- FREEMAN, W. M. et al. - Screening and identification. *Alcohol and Alcoholism*. 47 : 3 (2014) 253-260.
- GEELINGS, P. J.; ANSOMS C.; VAN DEN BRINK W. - Acamprosate and prevention of relapse in alcoholics. Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind in out-patient alcoholics in the Netherlands, Belgium and Luxembourg. *European Addiction Research*. 3 : 3 (1997) 129-137
- GNANN, H. et al. - Identification of 48 homologues of phosphatidylethanol in blood by LC-ESI-MS/MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 396 : 7 (2010) 2415-2423.
- GNANN, H.; WEINMANN, W.; THIERAUF, A. - Formation of phosphatidylethanol and its subsequent elimination during an extensive drinking experiment over 5 days. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 36 : 9 (2012) 1507-1511.
- GRADE Working Group - Grading quality of evidence and strength of recommendation. *British Medical Journal*. 238 (2004) 1756-1833. [Em linha].UK.: Consult. 03 de Dezembro de 2018. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC27714672/>.
- GREENHOLG, T. - Papers that summarise other papers : systematic reviews and meta-analyses. *British Medical Journal*. 315 (1997) 672-675.

- HALLWORTH, M. J. et al. - IFCC Task Force on the Impact of Laboratory Medicine on Clinical Management and Outcomes: current evidence and future perspectives on the effective practice of patient-centered laboratory medicine. *Clinical Chemistry*. 61 : 4 (2015) 589-599.
- HALVORSON, M. R. et al. - Comparative evaluation of clinical utility of there markers of ethanol intake: the effect of gender. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 17 (1993) 225-229.
- HELANDER, A.; MODÉN, N. K. - Effect of transferrin glycation on the use of carbohydrate-deficient transferrin as an alcohol biomarker. *Alcohol and Alcoholism*. 48 : 4 (2013) 478-482.
- HELANDER, A. et al. - Asymptomatic phosphomannose isomerase deficiency (MPI-CDG) initially mistaken for excessive alcohol consumption. *Clinica Chimica Acta*. 431 (2014) 15-18.
- HELANDER, A. et al. - Reprint of standardisation and use of the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT). *Clinica Chimica Acta*. 467 (2017) 15-20.
- HENRY-EDWARDS, S. et al. - The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): guidelines for use in primary care: draft Version 1.1 for field testing. [Em linha]. Geneva: Department of Mental Health and Substance Dependence. World Health Organization, 2005. Consult. 04 de Dezembro de 2018. Disponível em [https://www.who.int/substance\\_abuse/activities/en/Draft\\_The\\_ASSIST\\_Guidelines.pdf](https://www.who.int/substance_abuse/activities/en/Draft_The_ASSIST_Guidelines.pdf).
- INGALL, G. B. - Acohol biomarkers. *Clinical Laboratory Medicine*. 32 : 3 (2012) 391-406.
- ISHIZUCA et al. - Predition of the development of hepato-cellular-carcinoma in patients with liver cirrhosis by the seral determinations of serum alfa-I- fucosidase activity. *Internal Medicine*. 38 : 12 (1999) 927-931.
- JÄRVELÄINEN, H. A. et al. - Promoter polymorphism of the CD14 endotoxin receptor gene as a risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 33 : 5 (2001) 1148-1153.



- KAPOOR, A. et al. - Cost-effectiveness of screening for unhealthy alcohol use with % carbohydrate deficient transferrin: results from a literature-based decision analytic computer model. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 33 : 8 (2009) 1440-1449.
- KENAN N.; HUSAND S.; HELANDER A. - Importance of HPLC confirmation of problematic carbohydrate-deficient transferrin (CDT) results from a multicapillary electrophoresis routine method. *Clinica Chimica Acta*. 411 : 23-24 (2010) 1945-1950.
- KESSLER, R.C. et al. - The World Health Organisation Composite International Diagnostic Interview short form (CIDI-SF). *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 7 : 4 (2006) 171-185.
- KHOSROW, A. - Laboratory medicine: a hidden treasure in healthcare. *Clinical Biochemistry*. 50 : 12 (2017) 645-647.
- KOECHLING, U. M.; AMIT, Z.; NEGRETE, J. C. - Family history of alcoholism and the mediation of alcohol intake by catalase: further evidence for catalase as a marker of the propensity to ingest alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 19 : 5 (1995) 1096-1104.
- KOHLER, I. et al. - New insights in carbohydrate-deficient transferrin analysis with capillary electrophoresis-mass spectrometry. *Forensic Science International*. 243 (2014) 14-22.
- KUMMER, N. et al. - Alternative sampling strategies for the assessment of alcohol intake of living persons. *Clinical Biochemistry*. 49 (2016) 1078-1091.
- LEI nº 48/90. Diário da República. I Série. N.º 145 (1990-08-24) 3452-3459. Lei de Bases da Saúde.
- LESCH, O. M. et al - Alcohol dependence: is carbohydrate-deficient transferrin a marker for alcohol intake? *Alcohol and Alcoholism*. 31 : 3 (1996) 257-264.
- LOUREIRO, S. A. Revisão sistemática da literatura. [Em linha]. Campinas, SP: UNICAMP, 2001. Consult. 04 de Dezembro de 2018. Disponível em <http://vision.ime.usp.br/~acmt/revisao-sistematica-literatura.pdf>.

- MAENHOUT, T. M. et al - Usefulness of indirect alcohol biomarkers for predicting recidivism of drunk-driving among previously convicted drunk-driving offenders: results from the Recidivism of Alcohol-impaired driving (ROAD) study. *Addiction*. 109 (2013) 71-78.
- MILLER W. G. et al. - IFCC Working Group Recommendations for Assessing Commutability Part I: general experimental design. *Clinical Chemistry*. 64 : 3 (2018) 447-454.
- MIRA, M. L.; MANSO, C. F. - Álcool e radicais livres de oxigénio. *Revista Acta Médica Portuguesa*. 6 (1993) 193-198.
- MOHER, D. et al. - Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 6 : 7 (2009) e1000097.
- MUÑIZ-HERNÁNDEZ, S. et al. - Alcoholism: common and oxidative damage biomarkers. *Journal of Clinical Toxicology*. S7 : 006 (2014) 1-8.
- NAÇÕES UNIDAS. CENTRO REGIONAL DE INFORMAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS - 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável da Agenda 2030: objetivo 3: saúde de qualidade. [Em linha] Bruxelas: Centro Regional de Informação das Nações Unidas, 2015. Consult. 18 de Março de 2019. Disponível em <https://www.unric.org/ods-link-menu/31972.objectivo-3-saude-de-qualidade>
- NANAU, R. M.; NEUMAN M.G. - Biomolecules and biomarkers used in diagnosis of alcohol drinking and in monitoring therapeutic interventions. *Biomolecules*. 5 (2015) 1339-1385.
- NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH - *Alcohol-use disorders: diagnosis assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence*. Leicester, UK: The British Psychological Society. The Royal College of Psychiatrists, 2011.
- NEELS, H. et al. - Combining serum carbohydrate deficient transferrin and hair ethyl glucuronide to provide optimal information on alcohol use. *Clinical Chemistry*. 60 (2014) 1347–1348.

- NEUMAN, M. G. et al. - Markers of inflammation and fibrosis in alcoholic hepatitis and viral hepatitis C. *International Journal of Hepatology*. 2012 : 231210 (2012) 1-10.
- NEVES, D. P. - Alcoolismo: acusação ou diagnóstico? *Cadernos de Saúde Pública*. 20 : 1 (2004) 7-36.
- NICE, Clinical Guidelines nº115. National Collaborating Centre for Mental Health. Leicester, (UK): British Psychology Society; 2011. ISBN-13: 978-1-904671-26-8.
- NIEMELÄ, O. - Biomarker-based approaches for assessing alcohol use disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 13 (2016) 2-19.
- NIEMELÄ, O. - Biomarkers in alcoholism. *Clinica Chimica Acta*. 377 : 1-2 (2007) 39-49.
- NIEMELÄ, O.; ALATALO, P. - Biomarkers of alcohol consumption and related liver disease. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 70 : 5 (2010) 305-312.
- PEDLER, M.; BOYDELL, T.; BURGOYNE, J. - *The learning company: a strategy for sustainable development*. 2nd ed. London : McGraw-Hill, 1998.
- PEREIRA, A. L.; BACHION, M. M. - Atualidades em revisão sistemática de literatura, critérios de força e grau de recomendação de evidência. *Revista Gaúcha de Enfermagem*. 27 : 4 (2006) 491-498.
- PLETCHER, M. J.; PIGNONE, M. - Evaluating the clinical utility of a biomarker: a review of methods for estimating health impact. *Circulation*. 123 : 10 (2011) 1116-1124.
- POMBO, S. E.; LESCH, O. - Para um novo paradigma de intervenção clínica na dependência do álcool: a Tipologia Alcoólica de Lesch (TAL). *Revista de Toxicodependência*. 17 : 3 (2011) 65-81.
- PORTARIA N.º 254/2018. Diário da República. I Série. N.º 173 (18-09-07) 4497-4604. Regulamentos e as tabelas de preços das instituições e serviços integrados no Serviço Nacional de Saúde (SNS).

- PORTER, M.; LEE, T.H. - The big idea: strategy that will fix health care. *Harvard Business Review*. Reprint R1310B (2013) 1-19.
- PORTUGAL. MINISTÉRIO DA ADMINISTRAÇÃO INTERNA - *Plano Nacional de Prevenção Rodoviária (PNPR) 2003-2005*. Lisboa : Ministério da Administração Interna, 2003.
- PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSA - Relatório do estudo longitudinal entre 2007-09: Laboratório de Bioquímica do DPS- INSA. Lisboa: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, 2009.
- PRISMA - Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-analyses: welcome to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) website! [Em linha]. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute. University of Oxford, 2018. Consult. 20 de November de 2018. Disponível em <http://www.prisma-statement.org/>.
- RAMOS, J.M.; MOREIRA, R.A. - Interação familiar e sofrimento psicológico em dependentes alcoólicos. *Alcoologia*. 1 : 3 (2006) 16-27.
- RANIO, J. et al. - Comparison of ethyl glucuronide and carbohydrate-deficient transferrin in different body fluids for post-mortem identification of alcohol use. *Alcohol and Alcoholism*. 49 : 1 (2014) 55-59.
- RECCIA, L. et al. - Clinical determination of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in alcohol addicts: a random sample of the general population in Naples, Italy. *Heroin Addition & Related Clinical Problems*. 19 : 4 (2017) 41-46.
- REHM, J. et al. - Modeling the impact of alcohol dependence on mortality burden and the effect of available interventions in the European Union. *European Neuropsychopharmacology*. 23 : 2 (2013) 89-97.
- RESOLUÇÃO DO CONSELHO DE MINISTROS n.º 85/2017. Diário da República. I Série. N.º 116 (17-06-19) 3054 - 3089. Aprova o Plano Estratégico Nacional de Segurança Rodoviária - PENSE 2020.
- RICHARDSON, B. - Comprehensive approach to strategic management: leading across the strategic management domain. *Management Decision*. 32 : 8 (1994) 27-41.

- SAUNDERS, J. B. et al. - Alcohol consumption and related problems among primary health care patients: WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption – I. *Addiction*. 88 (1993) 349–362.
- SHELLENBERG, F. et al. - IFCC-approved HPLC reference measurement procedure for the alcohol consumption biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT): its validation and use. *Clinica Chimica Acta*. 465 (2017) 91-100.
- SCHUCKIT, M. A. - *Abuso de álcool e drogas*. Lisboa : Climepsi Editores, 1998.
- SICAD - *Plano Nacional para a Redução dos Comportamentos Aditivos e das Dependências 2013-2020*. Lisboa: Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD), 2013a.
- SICAD - *Rede de Referência / Articulação no âmbito dos Comportamentos Aditivos e das Dependências*. Lisboa: Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD), 2013b.
- SICAD - *Sinopse estatística: Portugal 2014*. Lisboa: Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD), 2016.
- SICAD - *Sumário executivo: relatórios anuais 2016*. Lisboa: Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD), 2017.
- SICAD - *Sinopse estatística 2016: álcool*. Lisboa: Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD), 2018.
- SICAD - *Sinopse estatística 2017: álcool*. Lisboa: Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD), 2019a.
- SICAD - *Instrumentos de rastreio e intervenções breves*. Lisboa: Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD), 2019b.
- SETHIA, B.; KUMAR, P. - *Essentials of Global Health*. London, UK: Elsevier, 2018.
- SHAMSEER, L. et al. - Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 350 : g7647 (2015) doi: 10.1136/bmj.g7647.

- SHIELD, K.D. et al. - Global alcohol exposure estimates by country, territory and region for 2005: a contribution to the comparative risk assessment for the 2010 Global Burden of Disease Study. *Addiction*. 108 : 5 (2013) 912-922.
- SHIELD, K. D. et al. - Global alcohol exposure estimates by country, territory and region for 2005: a contribution to the Comparative Risk Assessment for the 2010 Global Burden of Disease Study. *Addiction*. 108: 5 (2013) 912-22.
- SUN, F.; TSURITANI, I.; YAMADA, Y. - Contribution of genetic polymorphisms in ethanol-metabolizing enzymes to problem drinking behavior in middle-aged Japanese men. *Behavior Genetics*. 32 (2012) 229-236.
- TEHRANI, H. S.; MOOSAVI-MOVAHEDI, A. A. - Catalase and its mysteries. *Progress in Biophysics and Biophysical Chemistry*. 140 (2018) 1-12.
- VARGA, A. et al. - Phosphatidylethanol in blood as a marker of ethanol consumption in healthy volunteers: comparison with other markers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 22 : 8 (1998) 1832-1837.
- VINCENTI, M.; SALOMONE, A.; PIRRO, V. - How has screening of harmful drinking changed over the years? *Bioanalysis*. 5 : 24 (2013) 2981-2983.
- WANG, F. et al. - The global burden of liver disease: the major impact of China. *Hepatology*. 60 : 6 (2014) 2099-2108.
- WEYKAMP, C. et al. - Harmonization of measurement results of the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin by use of the toolbox of technical procedures of the international consortium for harmonization of clinical laboratory results. *Clinical Chemistry*. 60 : 7 (2014) 945-953.
- WHO - *European action plan to reduce the harmful use of alcohol 2012–2020*. [Em linha]. Copenhagen: Regional Office for Europe. World Health Organization, 2012. Consult. 20 de Janeiro de 2019. Disponível em [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0008/178163/E96726.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/178163/E96726.pdf).
- WHO - *Global status report on alcohol and health 2014*. Geneva: World Health Organization, 2014.
- WHO - *The WHO Global Monitoring Framework on noncommunicable diseases: progress towards achieving the targets for the WHO European Region*. [Em

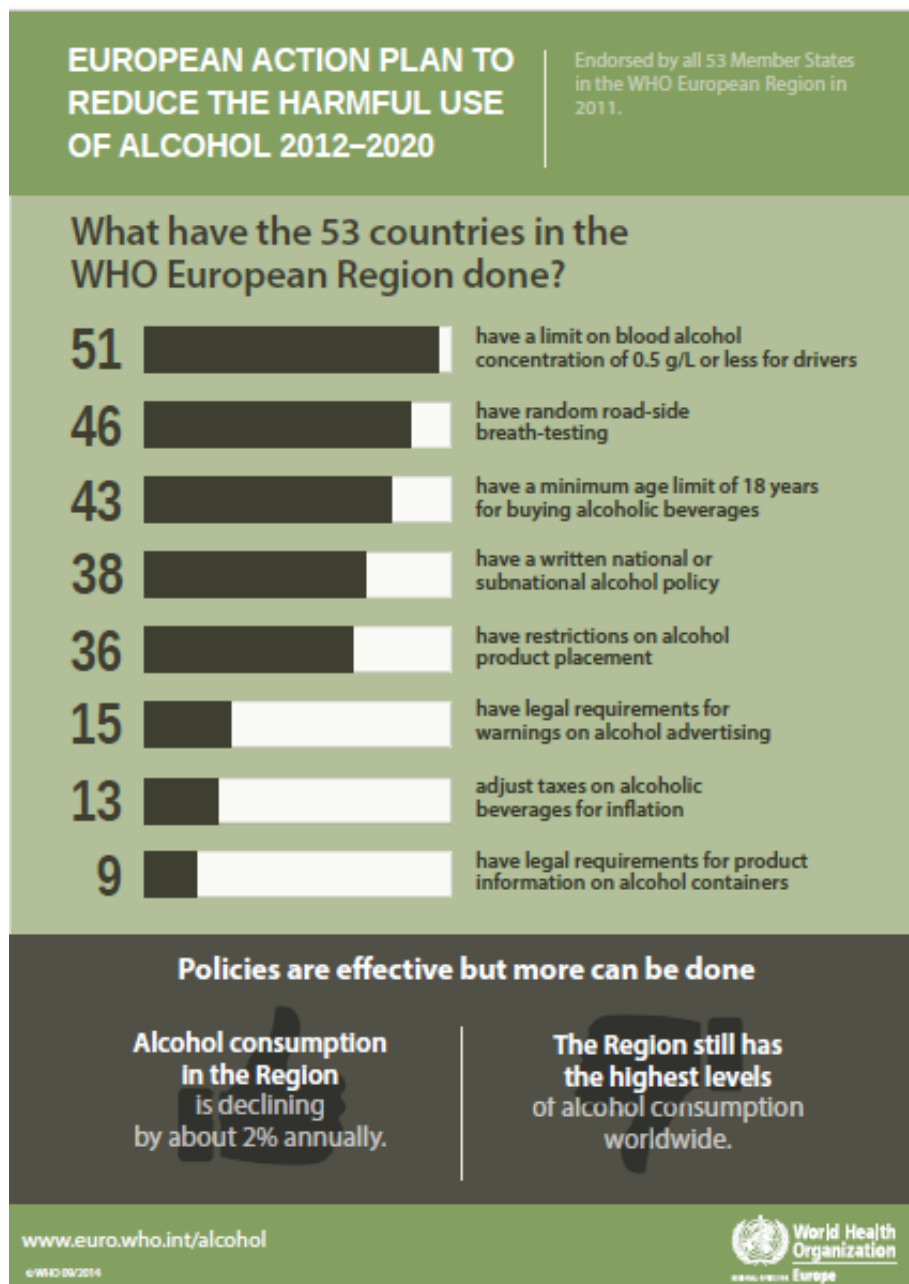
- linha]. Geneva: World Health Organization, 2017. Consult. 21 de Março de 2019. Disponível em [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/340869/Report-3.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/340869/Report-3.pdf).
- WHO - *European Health Report 2018: more than numbers: evidence for all*. Copenhagen Regional Office for Europe. World Health Organization, 2018a. ISBN 978 92 890 5343 3.
- WHO - *Global Information System on Alcohol and Health (GISAH): total alcohol per capita consumption (15 + years; in litres of pure alcohol) 2016*. [Em Linha] Geneva: Global Health Observatory (GHO) Data. World Health Organization, 2018b. Consult. 02 de Janeiro de 2019. Disponível em <https://www.who.int/gho/alcohol/en/>.
- WHO - *Alcohol: key facts*. [Em linha]. Geneva: World Health Organization, 2018c. Consult. 22 de Janeiro de 2019. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>.
- WHO - *Management of substance abuse: dialogue with economic operators in alcohol production and trade*. [Em linha]. Geneva: World Health Organization, 2018d. Consult. 22 de Janeiro de 2019. Disponível em [https://www.who.int/substance\\_abuse/activities/dialogue\\_economic\\_operators\\_alcohol\\_production/en/](https://www.who.int/substance_abuse/activities/dialogue_economic_operators_alcohol_production/en/).
- WHO - *Newsroom: Harmful use of alcohol kills more than 3 million people each year, most of them men*. [Em linha]. Geneva: World Health Organization, 2018e. Consult. 20 de Junho de 2019. Disponível em <https://www.who.int/news-room/detail/21-09-2018-harmful-use-of-alcohol-kills-more-than-3-million-people-each-year--most-of-them-men>.
- WINKLER, M. et al. - Comparison of direct and indirect alcohol markers with PEth in blood and urine in alcohol dependent inpatients during detoxication. *International Journal of Legal Medicine*. 127 (2013) 761-768.
- WURST, F. M. et al. - Ethanol metabolites: their role in the assessment of alcohol intake. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 39 : 11 (2015) 2060-2072.

ZEGERS, I.; SCHIMMEL, H. - To harmonize and standardize: making measurement results comparable. *Clinical Chemistry*. 60 : 7 (2014) 911-913.



## **Anexos**

**Anexo 1 – Plano de Medidas para 2020 para a Região da Europa, criado em 2012, para Reduzir o Consumo de Álcool na Europa**



Fonte: Organização Mundial da Saúde (OMS), 2012

**Anexo 2 - Relação de Resultados, Níveis de Risco e Respectivas Intervenções no âmbito do questionário AUDIT**

<b>Resultado AUDIT</b>	<b>Nível de Risco</b>	<b>Problema</b>	<b>Intervenção Preconizada</b>
0 - 7	Baixo	Abstinência ou Consumo Baixo Risco	Informação Educação
8 - 15	Baixo	Consumo de Risco	Orientação
16 - 19	Baixo ou Moderado	Consumo Nocivo	Orientação Intervenção Breve Monitorizada
20 - 40	Alto	Provável Dependência	Encaminhamento para Cuidados de Saúde

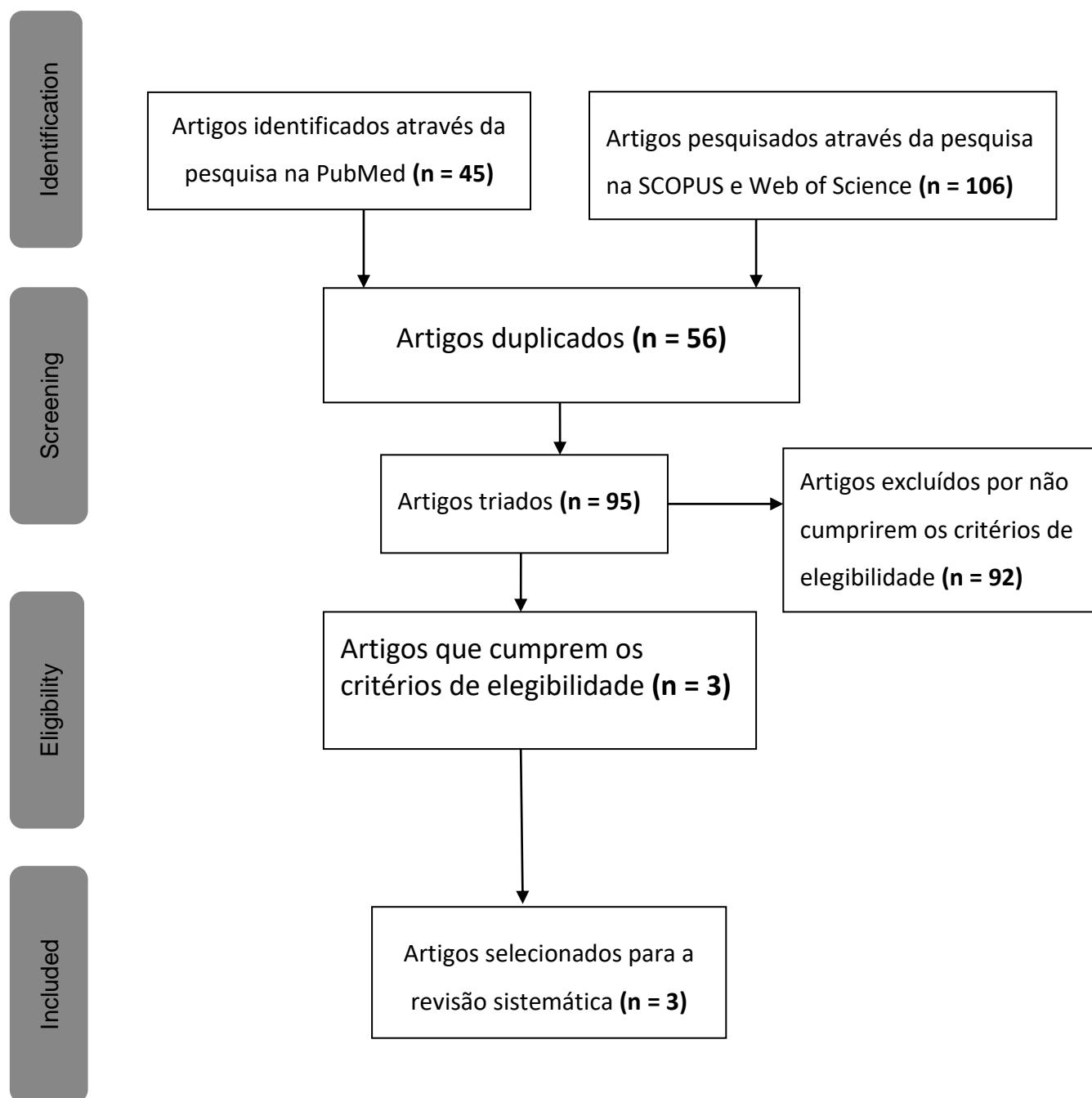
Fonte: Adaptado de SICAD, 2013, p.58

### Anexo 3 – Avaliação GRADE da qualidade da evidência dos artigos da amostra deste estudo

Título	Limitações metodológicas	Imprecisão	Inconsistência de resultados	Evidência indirecta	Viés de publicação	Qualidade da evidência (GRADE)
<b>"First Objective Association between elevated CDT concentration and alcohol-related traffic accidents"</b> (Bortolli et al, 2015)	Sem limitações metodológicas	Sem Imprecisões graves	Sem Inconsistências graves	Sem evidências graves	Não foi detectado	Moderada
<b>"Of Alcohol-impaired Driving (ROAD) study"</b> (Maenhout et al, 2014)	Sem limitações metodológicas	Sem Imprecisões graves	Sem Inconsistências graves	Moderada	Não foi detectado	Moderada
<b>"Clinical determination of CDT in alcohol addicts: a random sample of the general population in Naples, Italy"</b> (Reccia et al, 2017)	Moderada (devido à utilização de terapêutica de destoxificação dos casos do grupo estudo)	Sem Imprecisões graves	Sem Inconsistências graves	Moderada	Não foi detectado	Moderada

Fonte: GRADE Working Group, (2004)

#### Anexo 4 - Prisma 2009 *Flow Diagram*



Fonte: Adaptado de *Prisma Statement (PRISMA, 2018)*

## Anexo 5 - Checklist adaptada do PRISMA Statement

A checklist foi adquirida do PRISMA statement (PRISMA, 2018) e foi adaptada e preenchida de acordo com o processo metodológico desenvolvido no presente estudo.

<b>Secção/Tópico</b>	<b>Item da Checklist</b>	<b>Registado na página nº</b>
<b>Título</b>	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta- análise ou ambos	Capa
<b>Resumo</b>	Apresentar um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico, objectivos, fonte de dados, critérios de elegibilidade, participantes e intervenções, avaliação do estudo e síntese dos métodos, resultados, conclusões e implicações dos achados principais.	<i>Resumo/</i> <i>Abstract:</i>
<b>Introdução</b>		
<b>Racional</b>	Descrever a justificativa da revisão no contexto que já é conhecido.	1 - 23
<b>Objectivos</b>	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, resultados e delineamento do estudo	23 - 25
<b>Métodos</b>		
<b>Protocolo e Registo</b>	Indicar se existe um protocolo de revisão, e onde pode ser consultado	38 - 43
<b>Crítérios de Elegibilidade</b>	Especifique características do estudo e características dos artigos (por exemplo, anos considerados, idioma) usados como critérios de elegibilidade.	38

<b>Fontes de Informação</b>	Descrever todas as fontes de informação na pesquisa e data da última pesquisa.	39
<b>Pesquisa</b>	Apresentar a estratégia completa de pesquisa para, pelo menos, uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser aplicada.	39 - 42
<b>Seleção dos Estudos</b>	Apresentar o processo de seleção dos estudos.	44 - 51
<b>Processo de Recolha de Dados</b>	Descrever o método de extração de dados dos artigos	39 - 42
<b>Lista de Dados</b>	Listar e definir todas as variáveis obtidas nos dados.	53
<b>Análises Adicionais</b>	Descrever todos os métodos de análise adicional (por exemplo, avaliação da qualidade da evidência científica).	51 - 53
<b>Resultados</b>		
<b>Seleção dos Estudos</b>	Apresentar o número de estudos triados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, preferencialmente através de um diagrama.	43 e 87
<b>Características dos Estudos</b>	Para cada estudo apresentar características para a extração de dados (por exemplo tamanho da amostra, período de <i>follow-up</i> , <i>cut-off</i> ).	62
<b>Resultados dos estudos individuais</b>	Para todos os desfechos considerados, apresentar em cada estudo, um sumário simples de dados para cada grupo de intervenção.	54 - 62
<b>Discussão</b>		
<b>Sumário da Evidência</b>	Sumarizar os resultados principais: considerar a sua relevância para grupos-chave.	63 - 68

<b>Limitações</b>	Discutir limitações no nível de estudos, dos resultados e na revisão.	70
<b>Conclusões</b>	Apresentar a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para pesquisas futuras.	69 - 70
<b>Contributos e Pistas Futuras</b>	Apresentar sucintamente sugestões, para futuros estudos	71
<b>Financiamento</b>	Descrever fontes de financiamento para a revisão e outros suportes.	Não se aplica



**Anexo 6 – Artigos elegíveis resultantes das pesquisas realizadas neste estudo e  
após eliminados os duplicados**

Artigo	Título	Autores	Ano
1	Relationship of Abnormal Chromatography Pattern for CDT with Severe Liver Disease	Stewart SH,...	2017
2	Infrared analysis of lipoproteins in the detection of alcohol biomarkers	De Bruyne S,...	2017
3	Use of finger-prick dried blood spots and capillary electrophoresis for CDT screening in forensic toxicology	Bertaso A,...	2016
4	Quantification of EtG in hair, EtG and EtS in urine and Peth species in capillary dried blood spots to assess the alcohol consumption in driver's licence regretting cases	Kummer N,...	2016
5	Hair ethyl glucuronide and serum CDT for the assessment of relapse in alcohol-dependent patients	Crunelle CL,...	2016
6	Commentary on the paper of Walther L. et al.: Phosphatidylethanol is superior to CDT and GGT as na alcohol marker and is a reliable estimate of alcohol consumption level	Weinmann W,...	2016
7	Biomarker-Based Approaches for Assessing Alcohol Use Disorders	Niemelä O.	2015
8	Phosphatidylethanol is superior to CDT and $\gamma$ -glutamyltransferase as an alcohol marker and is a reliable estimate of alcohol consumption level	Walther L,...	2015
9	Ethanol metabolites: their role in assessment of alcohol intake	Wurst FM,...	2015
10	It is Not Always Alcohol Abuse - A transferrin Variant Impairing the CDT Test	Zuhlsdorf A,...	2015
11	Reply to Crunelle et al. About the article "A comparison between serum CDT and hair ethyl glucuronide in detecting chronic alcohol consumption in routine"	Bianchi V,...	2015
12	Biomolecules and biomarkers used in diagnostic of alcohol drinking and in monitoring therapeutic interventions	Nanau RM,...	2015
13	The Utility of Commonly Used laboratory Tests to Screen for Excessive Alcohol Use in Clinical Practise	Gough G,...	2015
14	Letter to the editor regarding "A comparison between serum CDT and hair ethyl glucuronide in detecting chronic alcohol consumption in routine"	Crunelle CL,...	2015
15	A Comparison between serum CDT and hair ethyl glucuronide in detecting chronic alcohol consumption in routine	Bianchi V,...	2015
16	The usefulness of Biomakers of alcohol abuse in hair and serum CDT: a case report	De Giovanni N,...	2015
17	Diagnostic sensitivity of CDT in heavy drinkers	Fagan KJ,...	2014
18	Could trisialotransferrin be used as additional biomarker to CDT in order to improve detection of chronic excessive alcohol intake?	Tamigniau A,...	2014
19	New insights in CDT analysis with capillary electrophoresis-mass spectrometry	Kohler I,...	2014
20	How accurate are blood (or bread) tests for identifying self-reported heavy drinking among people with alcohol dependence?	Bertolet N,...	2014
21	Assessment of alcohol consumption in liver transplant candidates and recipients: the best combination of the tools available	Piano S,...	2014
22	False negativity to CDT and drugs: a clinical case	Vidali m,...	2014
23	Determination of CDT in a Han Chinese population	Song B,...	2014
24	Asymptomatic phosphomannose isomerase deficient (MPI-CDG) initially mistaken for excessive alcohol consumption	Helander A,...	2014
25	Self- reported alcohol intake is a better estimate of 5-year change in blood pressure than biochemical markers in low resource settings: the PURE study	Zatu MC,...	2014
26	The post-mortem diagnostic of alcoholic ketoacidosis	Palmiere C,...	2014
27	How has screening of harmful drinking changed over the years?	Vicenti M,...	2013

28	Comparison of ethyl glucuronide and CDT in different body fluids for post-mortem identification of alcohol use	Rainio J,...	2013
29	Glycosylation changes in the salivary glycoproteins of alcohol-dependent patients: a pilot study	Kratz EM,...	2014
30	High variability in the exposure of balclofen in alcohol-dependent patients	Marsot A,...	2014
31	Alcohol use biomarkers predicting cognitive performance: a secondary analysis in veterans with alcohol dependence and posttraumatic stress disorder	Kalapatapu RK,...	2013
32	Microheterogeneity of serum $\beta$ -hexosaminidase in chronic alcohol abuses in a driver's license regretting program	Maenhout TM,...	2013
33	Forensic aspects of post-mortem serum CDT analysis as a marker of alcohol abuse	Popovic V,...	2013
34	Detecting alcohol abuse: traditional blood alcohol markers compared to ethyl glucuronid (EtG) and fatty acid ethyl esters (FAEEs) measurement in hair	Hastedt M,...	2013
35	Comparison of direct and indirect alcohol markers with Peth in blood and urine in alcohol dependent in patients during detoxication	Winkler M,...	2013
36	Fetal Alcohol Syndrome and Maternal Alcohol Biomarkers in Sera: A Register-Based Case-Control Study	Niemelä S,...	2016
37	First Objective Association between elevated CDT concentration and alcohol-related traffic accidents	Bortolotti F,...	2015
38	Impact of a clinical pathway on treatment outcome in patients with acute pancreatitis	Vujasinovic M,...	2015
39	Screening for At-Risk drinking in a Population Reporting Symptoms of Depression: A Validation of the AUDIT. AUDIT-C and AUDIT-3	Levola J,...	2015
40	The combined effects of alcohol consumption and body mass index on hepatic steatosis in a general population sample of European men and women	Lau K,...	2015
41	Usefulness of indirect alcohol biomarkers for predicting recidivism of drunk-driving among previously convicted drunk-driving offenders: results from the recidivism of alcohol impaired driving (ROAD)	Maenhout T. M,...	2013
42	Screening for hazardous drinking in migrant workers in southeaster Spain	Perez-Carceles MD,...	2014
43	Association between lung function and alcohol consumption-assessed by both a questionnaire and a blood marker	Frantz S,...	2014
44	Comparative performance of biomarkers of alcohol consumption in a population sample of working-aged men in Russia: the Izhevsk Family study	McDonald H,...	2013
45	Standardisation and use of the alcohol biomarker CDT	Helander A,...	2016
46	Serum CDT as a sensitive marker in diagnosing alcohol abuse: a case control study	Madhubala V,...	2013
47	Clinical determination of CDT in alcohol addicts: a random sample of the general population in Naples, Italy	Reccia L,...	2017
48	CDT and ethyl glucuronide: markers for alcohol use	Paling E. P,...	2013
49	Non-oxidative ethanol metabolites as a measure of alcohol intake	Maenhout T.M,...	2014
50	Mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio in patients with chronic alcohol consumption	Cho S. Y,...	2014
51	Biomarkers of excessive alcohol intake in alcohol addicts with a normal nutritional status	kok E. E,...	2014
52	Appropriate use of CDT and selected transferrin isoforms in the tracking of alcohol measure	Gallet V,...	2013
53	About the determination of CDT and its indications	Szymanowicz A,...	2013
54	Diagnostic Challenges in alcohol use disorder and alcoholic liver disease	Vonghia L,...	2014
55	Randomized clinical trial of matching client alcohol use disorder severity and level of cognitive functioning to treatment setting: a partial replication and extension	Rychtarik R.G,...	2017
56	Why measure CDT?	Publiisher	2017

57	Biochemical diagnosis in substance and non-substance addition	Shen W,...	2017
58	Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations and management	Jesse S,...	2017
59	Objective measures of prenatal alcohol exposure: a systematic review	Cheryl McQuire,...	2016
60	Biomarkers for monitoring alcohol use	Cabezas J.	2016
61	Alcohol use disorders	Connor J.P.	2016
62	Liver transplantation for alcohol-related liver disease	Choudhary N. S.	2016
63	AUDIT -score and its association with risky behaviours among professional drivers	Rosso, G. L.,...	2016
64	Nye marker for pavisning alkoholbruk	Aakeroy R,...	2016
65	Proposal for early detection of ethanol consumption in students of the Universal Autónoma del Estado de Morelos	Garcia-Jiménez S,...	2016
66	Biomarkers of alcohol measure: recent advances and future prospects	Jastrzabska I.	2016
67	Anticraving effect of Baclofen on alcohol-dependent patients	Imbert B,...	2015
68	Novel serum biomarkers for detection of excessive alcohol use	Liangpunsakul S.	2015
69	Varenicline for treatment of alcohol dependence: a randomized, placebo-controlled trial	de Bejczy A,...	2015
70	Challenges in transplantation for alcohol liver disease	Berlakovich G. A.,	2014
71	Interpretation of a highly positive ethyl glucuronide result together with negative fatty acid ethyl esters result in hair and negative blood results	Kintz P,...	2014
72	The post-mortem diagnostic of alcohol ketoacidosis	Palmiere C,...	2014
73	The validity of phosphatidylethanol in dried blood spots of new-borns for the identification of prenatal alcohol exposure	Bakhireva L. N.,	2014
74	Yoga as an adjunct treatment for alcohol dependence: a pilot study	Hallgren M,...	2014
75	Long-term survival after liver transplantation for alcoholic liver disease	Iruzubieta P,...	2013
76	Alcohol and substance abuse in solid-organ transplantation recipients	Parker R,...	2013
77	Consensus paper of the WFSBP task force on biological markers: biological markers for alcoholism	Hashimoto E,...	2013
78	Incidental finding of transferrin variant in capillary electrophoresis: does it have any clinical meaning?	Cho S. Y,...	2013
79	Key role of the rational laboratory strategy in diagnostic, analytical and forensic toxicology	Colatuto A,...	2013
80	Treating the "unhealthy alcohol use" on medical wards: beyond withdrawal	Rivest J,...	2013
81	Liver transplantation in alcoholic liver disease current status and controversies	Singal A. K.,...	2013
82	Diagnostic characteristics and application of alcohol biomarkers	Topic A,...	2013
83	Management of alcohol dependence in patients with liver disease	Addolorato G,...	2013
84	The pharmacologic treatment of alcohol withdrawal syndrome in the ICU	van Nunen P.D.F.	2013
85	Identification and management of alcohol dependence and with drawal in alcoholic liver disease	Glance J. B,...	2013
86	The distribution of liver steatosis, fibrosis, steatohepatitis and inflammation activity in alcoholics according to Fibromax test	Gudowska M,...	2015
87	Alcohol consumption risk among health care workers of santa Croce e care hospital of cuneo: Index of prevalence, predictors and enforcement actions to dissuade alcohol consumption	Cona M,...	2013
88	Management of alcohol measure in patients with liver diseases	Peng J.L,...	2017
89	Factors affecting CDT. Levels in alcohol dependent patients attending an addiction medicine facility in a tertiary psychiatry	Narasimba V.L,...	2017
90	Ethylglucuronide in maternal as a biomarker of prenatal alcohol exposure	Gutierrez H. L,...	2015

91	Recommendations for the design and analysis pre-treatment trials for alcohol use disorders	Wilkiewicz K.,...	2015
92	Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis	Neuman M.G.,...	2014
93	Psychosocial risk factors associated with internet addiction in korea	Lee J.Y.,...	2014
94	Alcohol and work consensus document of the Ia.RA	Magnavita N.,...	2014
95	Proteomic approaches and identification of novel therapeutic targets for alcoholism	Gorini G.,...	2014